

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE. — N° 292

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE
SUR
L'ORIGINE DES ANTICORPS

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 7 Juillet 1939

PAR

Léon REYNES

Né, le 18 août 1907, à Romans (Drôme).



LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juillet 1939

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

SUR

L'ORIGINE DES ANTICORPS

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.	M. L. HUGOUNENQ
Doyen.	M. J. LEPINE
Assesseur.	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales		SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements		PATEL
Clinique ophtalmologique		BERARD
Cliniques dermatologique et syphiligraphique.		VORON
Clinique neurologique et psychiatrique		BONNET
Clinique médicale infantile		FAVRE.
Clinique gynécologique		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.		MOURIQUAND
Clinique urologique		COTTE
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose		CIBERT
Clinique des maladies infectieuses		TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		COURMONT
Chimie biologique et médicale		J. CHALIER
Chimie organique et Toxicologie		PONTHUS
Matière médicale et Botanique		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL
Anatomie		MANCEAU
Histologie		GUIART
Physiologie		LATARJET
Pathologie interne		POLICARD
Pathologie générale et Thérapeutique		HERMANN
Anatomie pathologique		CORDIER
Chirurgie opératoire		CADE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		J.-F. MARTIN.
Médecine légale		SANTY
Hygiène.		ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie		Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		ROCHAIX
		LEULIER
		PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUULT	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSSEL	JOSSERAND	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ROCHAIX, *Président* ; HERMANN, *Assesseur* ;
MM. REVOL et SEDALLIAN, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE. — N° 292

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE
SUR
L'ORIGINE DES ANTICORPS

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 7 Juillet 1939

PAR
Léon REYNES

Né, le 18 août 1907, à Romans (Drôme).



LYON
SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY
IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Juillet 1939



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Qu'elle veuille bien trouver ici une nouvelle
preuve de mon immense affection et de ma
reconnaissance infinie.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE SÉNATEUR MARIO ROUSTAN

Ancien Ministre.

Je dédie ce modeste travail en bien faible
témoignage de ma profonde affection.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ROCHAIX

Professeur d'Hygiène,
Sous-directeur de l'Institut Bactériologique,
Membre du Conseil supérieur d'Hygiène de France.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HERMANN

Professeur de Physiologie,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. SÉDALLIAN

Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. REVOL

Pharmacien des Asiles.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. COUTURE

Directeur adjoint du Bureau d'Hygiène,
Chef de Travaux Pratiques
au Laboratoire d'Hygiène et de Microbiologie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GIREL

Conservateur du Musée d'Anatomie.

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Nous ne pouvons échapper à une sincère émotion en arrivant au terme de ce travail qui nous avait permis jusqu'alors de garder un contact étroit avec la vie universitaire.

La soutenance de cette thèse nous donne néanmoins une profonde satisfaction, celle de pouvoir adresser l'expression de notre vive gratitude aux Maîtres de la Faculté auxquels nous devons notre formation professionnelle.

Que nos remerciements aillent tout d'abord à M. le Professeur A. ROCHAIX, et l'assurent de notre respectueuse reconnaissance pour avoir bien voulu tout d'abord nous accueillir dans son laboratoire, puis nous faire ensuite le grand honneur de présider notre Jury de Thèse.

Nous sommes très sensible à la marque d'estime que M. le Professeur H. HERMANN veut bien nous donner en acceptant de faire partie de notre Jury de Thèse et nous l'en remercions respectueusement.

C'est avec émotion et regret que nous quitterons M. le Professeur agrégé P. SÉDALLIAN qui fut toujours pour nous plein d'indulgence. Sa bienveil-

lance et sa sollicitude nous ont permis de mener à bien ce travail dont l'idée lui appartient et pour l'édification duquel il nous a grandement aidé. Nous sommes heureux d'avoir été son modeste collaborateur et le prions de croire en notre très vive gratitude et notre respectueuse admiration.

M. le Professeur agrégé L. REVOL a droit à toute notre reconnaissance à bien des titres. En acceptant aujourd'hui d'être notre juge, c'est une nouvelle marque de sympathie qu'il veut bien nous témoigner et à laquelle nous sommes particulièrement sensible. Qu'il nous permette de lui renouveler ici nos sentiments de déférente affection.

Nous avons toujours trouvé auprès de M. le D^r E. COUTURE, chef de Travaux pratiques au Laboratoire d'Hygiène et de Microbiologie, l'accueil le plus chaleureux. Qu'il nous permette de lui dire combien son soutien nous a été sensible et combien nous lui en sommes reconnaissant.

M. GALLINE, pharmacien, fut notre dévoué maître de stage au début de nos études pharmaceutiques. Il nous est particulièrement agréable de pouvoir le remercier ici et de l'assurer de notre profonde amitié. Et nous associons à ces mêmes sentiments de reconnaissance tous ceux qui, de près ou de loin, se sont intéressés à nos études.

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ORIGINE DES ANTICORPS

INTRODUCTION

Nous étudions dans ce travail les documents bibliographiques se rapportant au problème physiologique posé par l'existence de l'immunité et la présence d'anticorps dans l'organisme immunisé. Ce sujet, qui nous a été inspiré par M. le Professeur agrégé SÉDALLIAN, présente un certain intérêt en raison des recherches nombreuses faites jusqu'ici et dont les résultats sont parfois contradictoires. Notre maître a mis à notre disposition ses travaux faits avec M. F. JOURDAN et M^{me} CLAVEL au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine et à l'Institut Bactériologique de Lyon.

On sait que lorsqu'un animal a été soumis à des injections d'antigène, il est possible de trouver dans son sang des propriétés qui se révèlent en mettant en contact *in vitro* le sérum et l'antigène. Ces propriétés se traduisent soit par l'agglutination lorsqu'il y a des agglutinines, soit par précipitation (précipitines), soit par des lyses (bactériolyses ou hémolyse).

lyses), soit enfin par la neutralisation de la toxicité de l'antigène (antitoxines).

L'étude des antitoxines qui se limite au produit sécrété par quelques bacilles seulement (bacilles diphtérique, tétanique, botulinique) est, de toutes les études immunologiques, celle qui se prête aux recherches les plus précises en raison des propriétés mêmes des toxines et des procédés de titrage des antitoxines ; les toxines peuvent en effet être titrées avec précision. Il est facile de les transformer en anatoxines de RAMON et de réaliser, grâce à ces dernières, des immunités importantes se traduisant par la présence dans le sang de l'animal d'antitoxines que les procédés d'EHRlich, de RAMON permettent de mesurer avec une grande exactitude. Aussi bien il semble que les méthodes permettant d'établir le mode de production des antitoxines soient celles qui apporteront le plus de renseignements pour résoudre les questions qui vont nous préoccuper.

Cependant le sujet que nous abordons a suggéré bien souvent des recherches, mais on verra que les conclusions auxquelles celles-ci aboutissent sont infiniment moins complètes que celles auxquelles on est arrivé en étudiant les deux autres aspects du problème de l'Immunité : celui de la constitution des antigènes et des différentes modalités de leur emploi pour obtenir des immunités puissantes, d'une part ; celui des propriétés de l'organisme qui a été immunisé et des différentes manifestations de cet organisme lors de nouvelles injections d'antigène, d'autre part. Or, entre l'injection d'antigène et les pro-

priétés qui caractérisent l'organisme ainsi immunisé, s'intercale une réaction de cet organisme qui fait appel à des propriétés physiologiques, soit pour produire les anticorps, soit pour modifier son état de réceptivité sous l'influence de l'action de l'antigène. Ce sont ces réactions mêmes de l'organisme que nous allons envisager dans notre travail.

Ce travail est d'ordre surtout bibliographique et documentaire. Nous rappelons également une série de résultats expérimentaux publiés par MM. SÉDALIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL dans la *Revue d'Immunologie*.

CHAPITRE PREMIER

EXISTE-T-IL UNE IMMUNITÉ NATURELLE ?

Le premier point que nous avons à discuter est de savoir si l'organisme peut spontanément, en dehors de toute agression et de tout contact avec un antigène, réaliser une véritable immunité.

1° Y a-t-il analogie entre les anticorps normaux et les anticorps acquis ?

Il existe des anticorps dits normaux : l'alexine se présente comme un anticorps normal. Il existe également des propriétés bactéricides ou hémolytiques qui se présentent comme une propriété spontanée des sérums de certains animaux et qui sont élaborées sans qu'il y ait eu nécessairement un contact spécifique. De ces anticorps normaux on peut rapprocher les agglutinines normales qui permettent de caractériser les groupes sanguins ; HIRSZFELD a affirmé que « l'apparition et la croissance des isoanticorps et des hémolysines normales étant spontanées, il n'y a pas d'argument raisonnable pour ne pas appliquer cette notion aux antitoxines ». Toute intervention des antigènes étant exclue il considère dans sa « Théorie

de la maturation » les anticorps comme formés par une différenciation autonome, suivant les voies marquées par l'hérédité et subissant une croissance pareillement autonome et physiologique (période de maturation et d'involution sérologique ou « sérogénèse »). De même que l'on assiste à un développement spontané des isoanticorps et des hémolysines normales on assisterait, selon HIRZFELD, à l'apparition d'antitoxines normales : l'immunité antitoxique naturelle serait donc un phénomène spontané sans stimulant spécifique et les antitoxines naturelles se développeraient *de novo* grâce à l'hérédité et à la constitution de l'individu. Mais cet auteur ne démontre pas qu'il peut exister des antitoxines chez des sujets n'ayant jamais été en contact avec des microbes ou avec des toxines susceptibles de provoquer leur apparition.

HEINBECKER et IRVING JONES, BAY-SMITH au Groenland, KLEINE et KROO, OTTO FISCHER en Afrique Orientale et Centrale auraient décelé une immunité antidiphtérique naturelle chez les habitants de ces régions, alors que ni la diphtérie clinique, ni l'infection diphtérique latente n'auraient été décelées chez ces indigènes appartenant à des populations isolées.

2° Les antitoxines dites spontanées dépendent-elles d'une infection inapparente ?

Au contraire, LLOYD AYCOCK, WELLS et HEINBECKER lui-même chez les Esquimaux, GAUCHI et SMITH chez

les indigènes de la Nigéria (Afrique Centrale) signalent des cas de diphtérie. De même ADVIER, à Dakar, observe que l'infection diphtérique n'est pas rare chez les indigènes et, devant le pourcentage élevé de sujets immunisés, conclut à leur imprégnation diphtérique.

Reprenant les travaux des D^{rs} CORMAN et GUÉRIN établissant l'existence de la diphtérie au Congo Belge, RAMON et P. NELIS mettent en évidence la haute teneur en antitoxines des sérums de ces sujets.

GRASSET et PERRET GENTIL signalent des cas de diphtérie chez les nègres de race Bantou. HUOT à Madagascar, KINNEARD à Nassau, VAN DER VELDE aux Indes Néerlandaises, DUDLEY à Greenwich, METCALFE, ELKINGTON en Australie, NIELS, DUNGAL et SIGURJONSSON en Islande font des constatations analogues.

Ainsi l'infection diphtérique est aussi répandue chez l'homme que l'immunité antidiphtérique. Cette infection qui existe chez les populations isolées se trouve vraisemblablement à l'origine de l'immunité naturelle constatée dans ces régions.

RAMON observe chez le cheval la présence de l'antitoxine diphtérique dans les humeurs, et du bacille de Loeffler sur les plaies et muqueuses. Chez le singe il constate que la présence ou l'absence d'antitoxine diphtérique coïncide avec l'existence ou le défaut d'infection diphtérique.

Cette immunité occulte n'est pas le propre de la diphtérie. Des résultats sensiblement analogues ont été obtenus avec le staphylocoque.

RAMON et ZOELLER, étudiant l'immunité antitétanique, effectuent des titrages chez des sujets neufs avant la vaccination antitétanique et n'ont jamais pu obtenir une trace d'anatoxine tétanique. A la suite de nombreux travaux, RAMON conclut que l'agent infectieux est à l'origine de l'immunité antitoxique naturelle grâce à l'infection occulte ou à la maladie apparente qu'il provoque. L'agent infectieux déclanche la production de l'anatoxine spécifique et se montre ainsi le véritable « agent immunisant », microbe et organisme étant placés dans certaines conditions (contact modéré et fréquent, réceptivité de l'organisme à l'infection, parasitisme de l'agent infectieux, influence du milieu extérieur, etc...). Donc pour RAMON, l'immunité antitoxique dite naturelle est en relation très étroite avec l'infection spécifique, celle-ci apportant à l'organisme l'antigène indispensable à la formation de l'antitoxine.

SNYDER et ROSLING réfutent les arguments selon lesquels l'immunité est en rapport avec les groupes sanguins.

HIRSZFELD suppose le développement des anticorps naturels comme spontané et relevant d'une propriété héréditaire et constitutionnelle, mais il n'explique pas pourquoi certains individus d'une même race, d'une même famille et leurs descendants, sont dépourvus d'anticorps alors que d'autres en possèdent.

RAMON, à la suite d'un certain nombre d'essais, prouve qu'il ne saurait y avoir apparition, produc-

tion, récupération d'antitoxine sans que l'antigène entre en jeu. Seule, la participation de l'antigène ou de son dérivé à la constitution de l'anticorps correspondant explique la diversité des anticorps spécifiques formés dans un même organisme.

On peut trouver encore un autre argument de cette dépendance nécessaire de l'anticorps et de l'antigène dans la multiplicité des anticorps que l'on obtient chez un même sujet : les antigènes de synthèse comme ceux que l'on peut produire depuis les travaux de LANDSTTNER permettent d'obtenir une multiplicité d'anticorps rigoureusement spécifiques. Il paraît invraisemblable que ces derniers aient été tout préformés indépendamment de l'injection d'antigène.

CONCLUSIONS. — Ainsi l'existence d'anticorps normaux, comme l'alexine, certaines propriétés bactéricides des sérums, les agglutinines des groupes sanguins ne permettent point de préjuger que les anticorps vrais : agglutinines ou bactériolysines pour les corps microbiens, antitoxines pour les toxines, soient spontanés. Tout est en faveur d'une acquisition réelle de ces anticorps dépendant d'une immunisation et de l'introduction d'un antigène chez l'individu qui les présente.

Nous verrons dans le chapitre suivant comment peut se concevoir la dépendance de l'anticorps et de l'antigène.

CHAPITRE II

LA DÉPENDANCE DES ANTICORPS ET DES ANTIGÈNES

1° Les expériences de Roux et Vaillard ; leur interprétation.

L'absence d'une immunité active spontanée comporte comme corollaire la dépendance des antitoxines ou des autres anticorps à la pénétration de l'antigène homologue. Cependant, cette dépendance avait été contredite à la suite des anciennes expériences de ROUX et VAILLARD et, plus tard, par celles de SALOMONSEN et MADSEN. Ces auteurs avaient pratiqué des saignées successives à des lapins immunisés de telle sorte qu'après la soustraction d'un certain volume de sang, toute la masse sanguine de l'animal avait dû se renouveler. Comme, parallèlement à ce renouvellement, on assistait à une persistance des antitoxines sanguines, on en avait conclu que la production des antitoxines n'était pas dépendante de l'injection d'antigène, et, qu'une fois le

processus immunitaire déclanché, celui-ci pouvait se produire indéfiniment sans qu'il soit nécessaire de renouveler l'excitant.

Ces conclusions ont été formellement infirmées par RAMON qui a montré au contraire qu'un animal non saigné et non injecté perdait progressivement ses antitoxines et qu'en tout cas celles-ci disparaissaient en fonction des soustractions sanguines pratiquées chez l'animal.

Les recherches suivantes apportent confirmation à cette opinion de RAMON.

Dans une série d'expériences rapportées par MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL, un grand nombre d'animaux ont été étudiés au point de vue de l'évolution de l'immunité après injection d'antigène. Des courbes et des tableaux présentés par ces auteurs il résulte que :

1° Le lapin exige une maturation avant qu'il ne se forme des anticorps, spécialement des antitoxines, ou tout au moins que ces anticorps soient en quantité notable. Entre le 10^e et le 20^e jour, plus rapidement si la dose d'antigène injectée a été forte, plus lentement si elle a été faible, ses antitoxines ascensionnent brutalement formant sur les courbes le premier clocher élevé.

2° Lorsque l'on pratique des injections de rappel, quelle que soit l'ancienneté de l'immunisation et si faible que soit au moment de ce rappel le taux existant d'antitoxine sanguine, l'effet est toujours identique.

Toute injection de rappel est suivie d'une ascen-

sion brutale qui ne commence qu'après un délai de quatre à six jours. Ces délais sont constants. De sorte qu'en se plaçant entre le 3^e et le 6^e jour qui suit une nouvelle injection, on est certain d'être en période d'augment d'antitoxine. Cet augment est considérable, hors des limites des erreurs de titrage.

3° L'ascension d'antitoxine se faisant entre le 4^e et le 6^e jour, il est possible de suivre de quatre heures en quatre heures la progression de taux antitoxique sanguin.

Le lapin 407 a reçu son injection de rappel le 23 avril 1938. On titre ses antitoxines à partir du quatrième jour, le 27 avril 1938 :

à 10 heures du matin. . .	1 U. A., 5.
à 14 heures	1 U. A., 5.
à 18 heures	2 U. A.

Le lendemain, 28 avril 1938 (cinquième jour), les taux obtenus sont :

à 10 heures du matin. . .	3 U. A.
à 14 heures	3 U. A., 5.

Le prélèvement suivant à 18 heures indique le même taux :

3 U. A., 5.

Pour *le lapin 378*, les protocoles de titrage et d'immunisation sont les suivants :

Lapin diphtérique 378. — Poids 2 kg. 600.

Immunisation :

6 décembre 1937 . . .	5 cc. Tox. I. D. 8 neut.
8 décembre 1937 . . .	—
10 décembre 1937 . . .	—
13 décembre 1937 . . .	—
15 décembre 1937 . . .	—

18 décembre 1937 . . . —
20 décembre 1937 . . . —
22 décembre 1937 . . . —
24 décembre 1937 . . . — Poids : 3 kg. 100.

Le 23 avril 1938. Injection 30 cc. T. D. 9.

Titrages : le 10 mai 1938, le 13 mai 1938 et le 17 mai 1938.

Prélèvement n° 14, à 10 heures du matin le 28 avril 1938 (cinquième jour).

5 U. A. survit.
6 U. A. survit.
8 U. A. survit.
10 U. A. survit.
11 U. A. + 4 jours.
12 U. A. + 3 jours.
13 U. A. + 3 jours.
14 U. A. + 48 heures.

Prélèvement n° 15 à 14 heures, le 28 avril 1938 (4 heures après le premier).

6 U. A. survit.
8 U. A. survit.
10 U. A. survit.
12 U. A. + 4 jours.
13 U. A. + 3 jours.
14 U. A. + 48 heures.

Prélèvement n° 16, à 18 heures, le 28 avril 1938 (8 heures après le premier, 4 heures après le deuxième).

8 U. A. survit.
10 U. A. survit.
12 U. A. survit.
13 U. A. + 6 jours.
14 U. A. + 7 jours.
15 U. A. + 48 heures.
16 U. A. + 48 heures.

Pour le *lapin 396* les résultats sont les suivants :

Lapin diphtérique 396. — Poids : 2 kg. 200.

Immunisation :

1 février 1938. . . 5 cc. T. D. 8.
3 février 1938. . . —
5 février 1938. . . —
8 février 1938. . . —
10 février 1938. . . —
12 février 1938. . . —
14 février 1938. . . —
16 février 1938. . . —
18 février 1938. . . — poids : 2 kg. 900.

Le 23 avril 1938, injection de rappel : 30 cc. T. D. 9.

Prélèvements à partir du 27 avril 1938 (quatrième jour),
10 heures.

Titrages : (10 mai 1938, 13 mai 1938 et 17 mai 1938) (L = 0,065)

Prélèvement n° 3, le 27 avril 1938, à 10 heures.

7 U. A. survit.
8 U. A. œdème 48 heures, survit.
9 U. A. œdème 24 heures + 3 jours.
10 U. A. œdème 24 heures + 48 heures.

Prélèvement n° 4, le 27 avril 1938, à 14 heures (4 heures après
le prélèvement 3).

9 U. A. œdème 48 heures, survit.
10 U. A. — 48 heures, survit.
11 U. A. — 24 heures + 3 jours.
12 U. A. — 24 heures + 48 heures.

Prélèvement n° 5, le 27 avril 1938, à 18 heures (8 heures après
le troisième et 4 heures après le quatrième).

11 U. A. œdème 48 heures, survit.
12 U. A. — 24 heures + 8 jours.
13 U. A. — 24 heures + 6 jours.
14 U. A. — 24 heures + 3 jours.

Prélèvement n° 6, le 28 avril 1938 (cinquième jour), à 10 heures :
24 heures après le prélèvement 3; 16 heures après le prélèvement 5.

16 U. A. survit.

- 18 U. A. survit.
- 20 U. A. + 3 jours.
- 22 U. A. œdème 24 heures + 36 heures.

Prélèvement n° 7, le 28 avril 1938, à 14 heures : 28 heures après le prélèvement 3 ; 4 heures après le prélèvement 6.

- 18 U. A. survit.
- 20 U. A. survit.
- 22 U. A. survit.
- 25 U. A. + 4 jours.

Prélèvement n° 8, le 28 avril 1938, à 18 heures : 32 heures après le prélèvement 3 ; 4 heures après le prélèvement 7.

- 20 U. A. survit.
- 22 U. A. survit.
- 25 U. A. survit.
- 28 U. A. œdème 24 heures + 3 jours.

D'autres fois, comme pour le *lapin 414*, dont le protocole est le suivant, on n'a pas saisi d'ascension de 4 heures en 4 heures.

Lapin 414, tétanique.

Immunisation commencée le 15 mars 1938 : 9 injections de 5 cc., la dernière le 2 avril 1938.

Injection de rappel le 11 mai 1938 : 30 cc. T. T. 10.

Prélèvement n° 1, le 11 mai 1938.

Le 16 mai 1938, prélèvement n° 2, à 10 heures, cinquième jour:

- 2 U. A. survit.
- 3 U. A. survit.
- 4 U. A. Incubation légère 38 heures + 4 jours.

Le 16 mai 1938, prélèvement n° 3, à 14 heures.

- 2 U. A. survit.
- 3 U. A. survit.
- 4 U. A. incubation légère 48 heures, survit.

Le 16 mai 1938, prélèvement n° 4, à 18 heures,

- 3 U. A. survit.
- 4 U. A. incubation légère 48 heures + 4 jours.
- 5 U. A. incubation légère 24 heures + 3 jours.

Ainsi, il apparaît nettement que chez les animaux ayant reçu une injection de rappel, *il est possible de suivre de quatre heures en quatre heures l'ascension des antitoxines. Cette ascension chez les animaux destinés à obtenir leur taux maximum élevé, correspond à 1 U. A. à 2 U. A. en moyenne par quatre heures.*

4° Si l'ascension ne commence vraiment que le 5° jour après l'injection, le maximum d'antitoxine est atteint entre le 9° et le 14° jour, la chute commence alors.

Cette chute est d'abord brutale. Elle se fait avec la même rapidité que l'ascension. Ainsi, la phase de décrétement d'immunité se fait dans les mêmes délais que la phase d'augment. Cette décroissance brutale, une fois déclanchée, rien ne semble l'arrêter.

Après ou sans palier, de durée très courte, la chute des antitoxines se poursuit chez l'animal immunisé et lors de nouvelles injections d'antigène il ne se reproduit jamais, au moins spontanément, de nouvelle période ascensionnelle. Mais après la brusque descente, la chute devient à un moment très lentement progressive. Elle est d'autant plus lente que l'animal avait un taux antitoxique plus bas, de sorte qu'après quelques mois, tous les animaux, qu'ils aient eu à un moment, beaucoup ou peu d'antitoxine, se retrouvent au même point. L'ascension et le taux élevé qu'ils ont présentés certaines fois a été un accident. Ils arrivent à une période d'immunité antitoxique résiduelle ou d'immunité stabilisée qui est à peu près la même pour tous.

**2° Y a-t-il proportionnalité entre la formation
des antitoxines et la quantité d'antigène
injecté ?**

Certains auteurs ont déclaré que la formation des antitoxines n'était pas proportionnelle à la quantité d'antigène injecté. Cette affirmation a été contredite par RAMON et d'ailleurs on pourrait concevoir que le couplage de la globuline avec des groupes prostétiques issus de l'antigène s'effectue avec des rendements irréguliers, comme le fait remarquer VELLUZ. D'autre part, l'animal déjà immunisé qui reçoit, après un délai plus ou moins long, une nouvelle dose d'antigène augmente brusquement, comme nous l'avons vu, ses anticorps, et celle-ci est sans rapport avec les taux observés à l'origine du traitement.

Ce phénomène pourrait être invoqué comme signifiant une indépendance relative de l'anticorps à l'antigène si dans l'organisme neuf l'antigène n'était pas l'objet d'une fixation spécifique. Il est possible qu'à un stade initial les réactions d'immunité ne s'exercent que sur une partie infime de l'antigène injecté, le reste étant provisoirement immobilisé. Il en va tout autrement dès que l'anticorps est formé. L'antigène est aussitôt bloqué spécifiquement par la globuline-anticorps ; il échappe dès ce moment aux phénomènes non électifs d'absorption et de répartition, et se trouve concentré du premier coup dans la fraction du sérum où l'anticorps manifeste sa pré-

sence. Il est plausible que ce contact privilégié accélère et amplifie l'élaboration des nouvelles molécules d'anticorps.

3^o Théorie de la présence de l'antigène dans les constituants de l'anticorps.

La dépendance de l'antitoxine à l'antigène a conduit RAMON à poser sa théorie de transformation directe de l'antigène à l'antitoxine. Cette hypothèse a été développée aussi par H. VINCENT, et se retrouve dans les travaux de MUDD selon lequel interviendrait un arrangement des amino-acides des globulines normales sous l'influence de l'antigène : Stuart MUDD, expliquant le mécanisme de la formation des anticorps, fait une hypothèse expérimentale donnant une explication chimique rationnelle de la façon dont se produit cette formation. Il pense que l'antigène injecté s'unit avec une substance de l'organisme (par exemple les peptides), soit grâce à l'absorption, soit à cause de sa conformation stéréochimique. Le composé formé se dissocie ensuite en donnant naissance aux anticorps. La molécule de l'antigène possède donc nécessairement une structure stéréochimique analogue à celle des anticorps ou bien une surface moléculaire adaptée aux molécules des anticorps. Ce seraient les globulines du sérum modifiées par l'antigène qui deviendraient des anticorps.

Cette hypothèse bien admise par les immunologistes rend, seule, compte de la spécificité. Elle expli-

que également l'aptitude d'un être vivant à fournir des multitudes d'anticorps différents, aussi nuancés que les antigènes variés qu'il peut recevoir, soit simultanément (vaccinations associées), soit alternativement ; ces antigènes répondent à des agresseurs pathologiques ou à des corps chimiques de synthèse, comme les antigènes artificiels de LANDSTEINER que la technique peut rendre aussi nombreux et inédits que l'on veut. Mais cette hypothèse a moins les faveurs des chimistes quoiqu'elle trouve parmi eux un défenseur en VELLUZ. Elle a été controversée par SANFORT B. HOOKER dont la principale objection est l'absence d'arsenic dans l'anticorps alors que le groupement prosthétique de l'antigène en contenait d'une façon certaine. Il s'ensuit, d'après cet auteur, que le déterminant spécifique essentiel de l'antigène n'entre pas d'une manière permanente dans la construction du groupe de combinaison de l'anticorps mais agit plutôt comme catalysant.

Si vraiment l'antigène participe à l'édification de l'anticorps il est probable que ce sont les régions les plus typiques de sa molécule qui sont utilisées. Supposons donc que l'antigène contienne un élément dont la détection soit facile, comme c'est le cas, par exemple, pour un protéide conjugué avec le sel de diazonium de l'atoxyl. Il existe dans cet antigène arsenical deux fractions, liées par des groupes azo — $N = N$ — : le protéide et plus de vingt molécules d'atoxyl. Si l'antigène est utilisé pour la production de l'anticorps, celui-ci doit contenir le protéide modifié mis en œuvre ou, tout au moins, la

région de sa molécule qui détermine sa spécificité, à savoir, les groupes où figure la fonction acide du substituant introduit, et, par conséquent, l'arsenic ici choisi pour la sensibilité de sa recherche analytique.

L'expérience a été faite. Elle n'a fourni aucune preuve de la présence, même partielle de l'antigène dans l'anticorps (HOOKER et BLOYD), (WOLLMAN et BARDACH). DOERR et FRIEDLI, BERGER et ERLEMMEYER n'ont pu déceler l'arsenic dans le sérum des animaux traités par l'antigène arsenical considéré. L'antisérum total contenait moins de 3×10^{10} d'arsenic par cc., tandis qu'il devait, d'après le calcul, en contenir $1,7 \times 10^7$ si l'hypothèse était exacte. On pourrait toutefois objecter que, dans l'état actuel de nos connaissances, un calcul qui s'appuie sur les poids moléculaires respectifs de l'anticorps et de l'antigène arsenical pour fixer la teneur minimum en arsenic de l'antisérum est peut-être un peu risqué (VELLUZ). En outre, est-on sûr que l'empreinte donnée à l'antigène par conjugaison avec la molécule arsenicale puisse subsister dans l'organisme sous la même forme chimique ? *In vitro*, l'élément arsenical n'a servi, peut-être, qu'à orienter la déformation subie par la molécule protéique ; une fois cette mission remplie, il a pu disparaître sans qu'il y ait néanmoins retour à la spécificité du protéide natif mis en œuvre.

CONCLUSIONS. — Ainsi, il est certain que l'apparition des antitoxines, chez un animal, dépend de l'im-

munisation préalable qu'il a subie. Cette apparition, qui obéit à certaines lois de maturation et de réactivation, peut être mesurée du 4^e au 6^e jour après une « injection de rappel d'immunité », et devient apparente chez le lapin sur des prélèvements faits de quatre heures en quatre heures le 5^e jour après l'injection de rappel.

Quoique aucune preuve formelle n'ait pu être apportée par les auteurs qui se sont occupés de l'origine des anticorps, une série d'arguments biologiques est en faveur de l'hypothèse liant à la constitution de l'antigène celle de l'anticorps. Cette hypothèse explique de façon satisfaisante la spécificité. Elle ne trouve pas sa confirmation dans la chimie des anticorps produits avec des antigènes artificiels où la spécificité est liée à un corps chimique simple, facilement décelable.

CHAPITRE III

EXISTE-T-IL UNE IMMUNITÉ LOCALE ?

La notion de la production d'une immunité au niveau même des tissus qui ont reçu l'antigène est une de celles qui ont été le plus discutées en immunologie.

1° La précession d'antitoxine au niveau du lieu des injections existe-t-elle ?

Le premier auteur qui les a soutenues est EHRLICH. Cet auteur pensait que la toxine était fixée par les « récepteurs spécifiques » des cellules pour lesquelles elle avait une affinité élective. Celles-ci, saturées, cherchaient à régénérer des récepteurs et lorsque cette régénération se produisait avec excès, il y avait alors apparition de l'antitoxine spécifique. L'antitoxine, produit normal, serait sécrétée par certaines

cellules. A l'appui de cette thèse pouvaient s'inscrire des expériences sur la précession d'antitoxine au niveau de la conjonctive d'un lapin immunisé localement, cette muqueuse devenant réfractaire à de nouvelles instillations avant que l'antitoxine n'apparaisse dans le sang et que l'autre conjonctive ne réponde, de ce fait, par la même immunité. En outre, la production locale d'anticorps a été affirmée par WASSERMANN et CITRON. Suivant que les bacilles typhiques sont injectés dans les veines, dans les plèvres ou dans le péritoine, le maximum d'anticorps s'observe dans le sang, dans l'exsudat pleural ou péritonéal ; cela tient, d'après ces auteurs, à ce que les anticorps sont fabriqués par les cellules du tissu qui vient en contact avec les microbes. Ces auteurs rappellent ainsi qu'à côté de régions très sensibles à l'infection microbienne, telle que la cavité péritonéale, il y a des tissus comme la muqueuse buccale ou intestinale qui supportent impunément la présence des microbes. Cette immunité peut tenir seulement à deux causes : ou les cellules qui sont exposées au contact des microbes ont acquis la propriété de fabriquer les anticorps chaque fois qu'elles se trouvent menacées, ou bien (c'est l'hypothèse qui semble la plus plausible aux auteurs) les cellules en question finissent par s'adapter de façon à rester insensibles aux agents d'infection. Certes le mécanisme de cette adaptation est des plus obscurs, mais en sa faveur plaident un certain nombre de faits : ainsi la présence du bacille typhique dans l'intestin peut passer inaperçue de la personne qui en est infectée

sans pour cela que le sang accuse des propriétés spécifiques ; d'autre part, on connaît des exemples d'adaptation des cellules végétales ou animales à des agents nocifs ; ainsi les microbes peuvent s'adapter à vivre et à se développer dans les sérums bactéricides correspondants ; les globules rouges de lapins immunisés contre le sérum d'anguille deviennent insensibles à l'action hémolytique de ce dernier *in vitro*, etc... L'hypothèse d'adaptation spécifique se traduisant par l'insensibilité ou l'immunité de certains tissus de l'organisme, vis-à-vis des microbes pathogènes, est donc soutenable.

VON DUNGERN a trouvé des anticorps dans la chambre antérieure du lapin après injection de plasma à ce niveau.

MUTERMILCH a assisté à l'apparition d'hémolysine dans le liquide céphalo-rachidien après immunisation par cette voie.

Enfin, M. BESREDKA a développé longuement l'immunité locale, celle-ci étant, dans l'esprit de cet auteur, distincte de l'immunité générale par anticorps humoraux. Le rappel des notions établies par M. BESREDKA trouve cependant sa place ici et nous allons l'exposer succinctement.

L'issue d'une infection, suivant les méthodes classiques, est subordonnée à l'intervention de facteurs : virus, globules blancs et anticorps. M. BESREDKA fait intervenir un quatrième facteur : la cellule réceptive, qui participe à l'infection et à l'œuvre de défense en neutralisant les virus.

Tout d'abord il étudie l'immunité charbonneuse

chez le cobaye ; il opère la vaccination par voie cutanée, toute autre voie étant inopérante. Il constate que la réceptivité est limitée aux cellules de la peau à l'exclusion de toutes autres cellules et que l'immunité obtenue est réalisée par la vaccination des cellules réceptives.

La recherche des agglutinines, sensibilisatrices, précipitines, dans le sang des cobayes cutivaccinés donne des résultats négatifs. L'immunité est acquise sans vaccination. La période de cinq à six jours après laquelle s'établit l'immunité est le temps mis par l'animal pour que le virus introduit dans l'organisme et libéré par les phagocytes (antivirus) rejoigne les cellules réceptives. Ces dernières ont une affinité très grande pour le virus et se trouvent rapidement saturées ; une nouvelle quantité de virus n'a plus de prise sur elles. Elles ont acquis un véritable état réfractaire et leur immunité réside dans leur inaptitude à entrer en réaction.

Il expérimente ensuite la toxine diphtérique, et crée une immunité spécifique rigoureusement locale en pratiquant la cutiréaction au moyen de crèmes renfermant de la toxine diphtérique.

Il applique de même sa théorie aux staphylococcies, aux streptococcies, à la dysenterie, obtient des résultats analogues et conclut que l'immunité, quel que soit le mode de vaccination, est toujours la même. Elle s'effectue en dehors des anticorps, elle est strictement locale et s'établit par l'intermédiaire des cellules réceptives.

Les anticorps qui accompagnent l'injection sous-

cutanée de vaccin ne sont pas indispensables à la création de l'immunité active. Ils témoignent de l'effraction subie par la peau et de la pénétration d'une protéine changée pas voie artificielle.

L. MICHELAZZI, étudiant les rapports entre l'immunité locale et le phénomène de SANARELLI SCHWARTZMANN, arrive à des résultats conformes à la théorie de l'immunité locale formulée par BESREDKA.

Mais la notion d'une production locale d'anticorps a été fortement contredite par les expériences de RAMON. Avec RICHOU, M. RAMON expérimente de jeunes lapins avec de l'abrine. Lorsque la résistance de l'action toxique de l'abrine instillée dans la conjonctive se manifeste, celle-ci s'établit après et non avant l'apparition dans le sang de l'anti-abrine qui s'est formé au sein même de l'organisme quel que soit le mode d'introduction de l'antigène.

Par ailleurs, RAMON, DESCOMBEY et BILAL, NELIS n'ont pu assister à une prééminence ou une précession d'anticorps ou d'antitoxine au niveau du liquide céphalo-rachidien si l'injection d'antigène a été méningée ; au niveau d'une autre cavité close si l'injection d'antigène y a été exclusivement pratiquée. L'immunité est sanguine et les antitoxines, quel que soit le lieu d'immunisation, sont d'abord présentes dans le sang et y sont toujours beaucoup plus abondantes que dans les liquides d'exsudation ou de sécrétion. Si elles paraissent précéder parfois, au niveau du lieu d'injection, cela tient, selon RAMON, à l'irritation que crée localement cette injection, en particulier à celle dépendant de l'injection d'épreuve

de la toxine qui appelle à son niveau un exsudat dont le taux antitoxique n'est pas plus riche en antitoxine que le plasma sanguin dont il provient.

2° L'ablation du lieu de l'injection d'antigène empêche-t-elle l'apparition des anticorps ?

On peut ajouter à cela que l'ablation du lieu de l'injection d'antigène n'empêche pas les anticorps ou les antitoxines de se former. KRAUS et SCHIFFMANN, répétant les expériences de VON DUNGERN, énucléent l'œil qui avait reçu les injections d'antigène et assistent à l'apparition de précipitines dans le sang. FRIEDBERGER et SAGOLOF, FOX et WITBORG, pratiquant eux aussi, l'ablation du lieu des injections, n'empêchent point les antigènes de se former.

MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL ont fait l'ablation du lieu d'injection et ont observé l'augmentation du taux antitoxique comme si l'élaboration d'antitoxine s'effectuait ailleurs qu'au lieu même des injections.

Dans leurs expériences, des lapins étaient préparés par injection, dans le tissu lâche du pied, d'anatoxine spécifique, puis après la dernière injection les animaux étaient amputés au genou. Jamais les injections immunisantes n'ont diffusé dans le tissu conjonctif au delà de cette articulation (un lien serré était laissé pendant plusieurs heures après chaque injection, au-dessous du genou). La dernière inec-

tion a toujours été faite assez longtemps après les précédentes.

Voici en détail la marche de leurs expériences et les résultats qu'ils ont obtenus :

Le lapin 322, antitétanique, 1.750 gr., masse sanguine présumptive 134 cc., est injecté pour la dernière fois le 5 mai 1937, amputé au genou le 7 mai 1937. Deux jours après la dernière injection et le jour de l'amputation, le taux de cet animal est de 3,5 U.A. par cc. ; six heures après l'opération, de 3,5 U. A. par cc. ; trois jours après (cinq jours après la dernière injection), de 6 U. A. ; six jours après la dernière injection, de 6 U. A., et sept jours après, de 4 U. A.

Le lapin 325, antidiphthérique, 1.550 gr., masse sanguine présumptive, 119 cc., est injecté pour la dernière fois le 10 mai 1937, amputé le 12 mai 1937, et saigné aussitôt après de 50 cc., puis transfusé de 40 cc. de sang étranger, neutre. Les U. A. titrées sont, après l'amputation et la fin de la saignée, de 3 U. A. par cc. ; après la transfusion, 2 U. A. par cc. ; six heures après, 2 U. A. ; quarante-huit heures après (quatre jours après l'injection), 2 U. A. ; trois jours après (cinq jours après l'injection), 4 U. A. ; huit jours après l'injection, 3 U. A.

CONCLUSIONS. — Ainsi, s'il existe une immunité tissulaire indépendante de toute immunité humorale, comme le veut M. BESREDKA, l'immunité humorale, jugée par les anticorps qui en sont les témoins, ne paraît pas avoir de précession locale, ni dans un tissu approprié, ni au niveau du lieu d'injection d'antigène.

CHAPITRE IV

LA FORMATION DES ANTITOXINES EST-ELLE SANGUINE ?

Expériences de Vaillard et de Ramon.

Reprenant une thèse soutenue par BUCHNER, RAMON a défendu l'origine exclusivement sanguine des anticorps. A l'appui de cette thèse, il cite les expériences de VAILLARD sur le tétanos : chez la poule, la toxine diphtérique persiste longtemps dans le sang ; et si on prélève celui-ci quotidiennement après l'injection de toxines, son inoculation au cobaye reproduit l'intoxication tétanique jusqu'au huitième jour. Après ce délai, de nouveaux prélèvements protègent au contraire contre l'intoxication parce que l'antitoxine est apparue. RAMON injecte au cheval de grosses doses d'anatoxine diphtérique et il prélève à cet animal, tous les deux jours, une masse assez importante de sang qu'il transfuse à d'autres chevaux. Les prélèvements des premiers jours permettent de conférer une immunité active. Ceux des jours sui-

vants, une immunité passive. Ainsi, dit RAMON, les phénomènes aboutissant au développement de l'immunité antitoxique se succèdent dans le milieu sanguin.

Les anticorps existent-ils hors du sang ?

On pourrait trouver un autre argument à cette thèse dans le fait que les anticorps se retrouvent très difficilement hors du sang circulant et sont toujours en prédominance dans le liquide sanguin, même quand on arrive à les déceler dans d'autres liquides ou parties de l'organisme.

C'est à cette conclusion qu'aboutit la thèse de M. COCHARD, qui relate les recherches de MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL et dont voici le résumé :

Dans un premier travail, MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL, ont recherché les anticorps dans les organes d'animaux lavés et dans un deuxième travail ils ont cherché à substituer au sang de l'animal immunisé celui d'un animal neutre, pour voir dans quelles proportions baissaient les antitoxines du premier.

Leurs conclusions sont qu'il ne peut être décelé d'anticorps de façon indiscutable dans les organes des animaux immunisés activement. Tout se passe comme s'il n'y avait pas ou extrêmement peu d'anticorps décelables hors du plasma sanguin et pour eux, de ces présences toujours très modiques, on ne peut

trouver quelque orientation pour présumer tel ou tel organe ou tissu comme étant le lieu de production des anticorps.

Dans un deuxième travail, après avoir émis l'idée que l'absence d'anticorps décelables dans les organes n'élimine pas l'hypothèse d'une réserve extra-sanguine de ces anticorps, les auteurs étudient le cas d'une substitution de sang neutre à des animaux activement immunisés. Après de nombreuses expériences ils aboutissent aux conclusions suivantes : « Pour l'immunité antitoxique, la seule titrable, tout se passe comme s'il n'existait pas de réserve extra-sanguine des anticorps neutralisants. Ceux-ci se diluent dans le sang, si l'on dilue ce sang avec un liquide que les vaisseaux tolèrent et ne laissent point transvaser dans le plasma interstitiel. Leur dilution est étroitement proportionnelle au volume du liquide de substitution aussi bien que dans un tube à essai l'on fait la dilution en proportion multiple des sérums que l'on veut titrer. »

L'hypothèse que le sang lui-même serait le lieu d'élaboration des antitoxines, hypothèse qui a été soutenue par KRAUSS et SCHIFFMANN pour les précipitines et aussi (mais avec des réserves) par RAMON, a contre elle les faits suivants : dans les expériences de substitution sanguine relatées par MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL, ces auteurs ont été amenés à faire les constatations que voici :

Le lapin 221, tétanique, 2.850 gr., dont la masse sanguine présumptive est de 220 cc., la dernière injection d'anatoxine remontant au 3 octobre 1936, et qui a titré 6 U. A. le 20 novembre 1936,

titre, cent quatre-vingt-quinze jours après la dernière injection, 1/20 d'U. A., le 7 mai 1937 ; deux cent cinquante-deux jours après cette dernière injection, il est saigné et transfusé de 50 cc. du sang du lapin 292, antitétanique, titrant 1,5 U. A. par cc. Dix minutes après la transfusion, le 221 titre 0,4 U. A. Mais vingt-quatre heures après cette substitution, les antitoxines du 221 baissent rapidement pour se rapprocher, ces quelques jours, de leur taux originel, 1/20 de U. A. Au contraire, le donneur de sang était bien en augment puisqu'il passe en trois jours de 1,5 U. A. à plus de 4 U. A.

Le lapin 287, antitétanique, 2.850 gr., dont la masse sanguine présomptive est 248 cc., reçoit sa dernière injection d'anatoxine le 28 janvier 1937 ; huit jours après, titre 14 U. A. ; le 7 mai 1937, 0,3 U. A. Ce jour-là, on le saigne de 60 cc. et on le transfuse du sang du lapin 320, antitétanique, titrant 4 U. A. par cc. On retrouve un quart d'heure après, dans le taux du 287, 1,5 U. A. au lieu de 1,3 qu'avaient indiqué les calculs de la dilution présumptive. Mais ce taux s'abaisse dans les jours suivants, tandis que le 320, donneur, est passé de 4 U. A. le jour de la saignée, à 15 U. A. trois jours après.

Ainsi, les lapins 221 et 287, recevant du sang d'animaux en phase d'augment auraient continué à augmenter après la transfusion, si le sang lui-même avait été le vecteur de l'élément qui formait les antitoxines. C'est l'inverse qui s'est produit.

C'est également l'inverse qui s'est produit dans les expériences suivantes exécutées dans des conditions qui les rendent plus proches des expériences de perfusion de pattes, faites au laboratoire de Physiologie par MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL, et qui seront relatées plus loin.

19 Novembre 1938.

1^o *Lapin 472, tétanique, donneur, poids : 2.700. Immunisation commencée le 18 août 1938 ; finie le 5 septembre 1938. 9 injections de 5 cc. TT10, pattes antérieures sert de perfuseur le 3 octobre 1938.*

Le 15 novembre 1938, injection de 30 cc. TTII, à 16 h. pattes antérieures.

Le 19 novembre, à 8 h. 30 prél. (n° 5) 40 cc. sang citraté.

Lapin 499, tétanique, receveur, poids : 2.250. Immunisation commencée le 23 septembre 1938, finie le 12 octobre 1938. 9 injections de 5 cc. TT 10, pattes antérieures.

Le 17 novembre 1938, prél. de sang n° 1.

Le 19 novembre 1938 :

A 9 h. prél. n° 2.

9 h. 10 reçoit 25 cc. sang citraté du 472.

9 h. 15 prél. n° 3.

16 h. prél. n° 4.

2° *Lapin 510, tétanique, donneur*, poids : 2.600. Immunisation commencée le 12 septembre 1938, finie le 28 septembre 1938. 8 injections de 5 cc. TT 10, pattes antérieures.

Le 15 novembre 1938, injection de 30 cc. TT 11, à 16 h. pattes antérieures.

Le 29 novembre 1938, à 9 h. 30, prél. (n° 1) 40 cc. sang citraté.

Lapin 511, tétanique, receveur, poids : 2.500. Immunisation commencée le 12 septembre 1938, finie le 28 septembre 1938. 8 injections de 5 cc. TT 10, pattes antérieures.

Le 17 novembre 1938, prél. de sang n° 1.

Le 19 novembre 1938 :

A 9 h. 40 prél. n° 2.

9 h. 45 reçoit 30 cc. sang citraté du 510.

10 h. prél. n° 3.

11 h. 20 prél. n° 4.

15 h. prél. n° 5.

Titrage le 19 novembre 1938, à 17 h.

$L + = 0.00070.$

499-2 :

0,1 $L + / 5$: I. 2 j. 1/2.

0,2 $L + / 5$: I. lég. 12 h. + 3 j.

0,3 $L + / 2$: I. 12 + 48 h.

0,4 $L +$: I. 12 + 48 h.

0,5 $L +$: I. 12 + 36 h.

499-5 :

- 0,2 L+ /5.
- 0,3 L+ /2.
- 0,4 L+
- 0,5 L+ : I. lég. 3 j. 1/2.
- 0,6 L+ : I. 36 h.
- 0,7 L+ : I. 36 h. + 3 j.
- 0,8 L+ : I. 12 h. + 36 h.

499-4. :

- 0,2 L+ /5.
- 0,3 L+ /2 : I. 2 j. 1/2.
- 0,4 L+ : I. très lég. 2 j. 1/2.
- 0,5 L+ : I. 36 h. lég.
- 0,6 L+ : I. 12 lag. + 3 j.
- 0,7 L+ : I. 12 + 3 j.
- 0,8 L+ : I. 12 + 3 j.

472-5 :

- 1
- 2 4 U. A.
- environ.

511-2 :

- 0,1 L+ /2.
- 0,2 L+ /2.
- 0,3 L+ : I. lég. 36 + 5 j.
- 0,4 L+ : I. 36 + 3 j.
- 0,5 L+ : I. très lég. 12 + 3 j.

511-3 :

- 0,2 L+ /2.
- 0,3 L+
- 0,4 L+
- 0,5 L+ : I. 2 j. 1/2.
- 0,6 L+ : I. 36 + 4 j.
- 0,7 L+ : I. 36 + 3 j.
- 0,8 L+ : I. très lég. 12 + 3 j.

511-4 :

- 0,2 L+ /2.
- 0,3 L+
- 0,4 L+
- 0,5 L+ : I. 36 h.
- 0,6 L+ : I. 36 + 4 j.
- 0,7 L+ : I. 36 + 4 j.
- 0,8 L+ : I. très lég. 12 + 3 j.

511-5 :

- 0,2 L+ /2.
- 0,3 L+
- 0,4 L+ : I. 36 h.
- 0,5 L+ : I. 36 + 4 j.
- 0,6 L+ : I. 36 + 3 j.
- 0,7 L+ : I. 12 + 2 j. 1/2.
- 0,8 L+ : I. 12 + 26 h.

510-1 :

- 1 : I. très lég. 12 h.
- 2 : I. 12 + 36 h. 1,5 U. A.
- 4 : I. 12 + 36 h.

CONCLUSIONS. — Ainsi, malgré sa répartition en apparence exclusivement sanguine, la formation des anticorps ne paraît pas s'effectuer dans le sang de l'animal, car si à un animal ayant toutes aptitudes nécessaires pour faire des antitoxines on transfuse du sang d'un autre animal dont les antitoxines sont en phase d'augment, on ne voit point chez le premier se poursuivre l'augment qui s'effectue chez le second.

CHAPITRE V

ABLATION D'ORGANES ET FORMATION D'ANTICORPS

Le problème de la localisation de la production des anticorps devrait, semble-t-il, être abordé en étudiant l'immunisation d'animaux auxquels on aurait enlevé certains organes puis chez lesquels on pratiquerait une immunisation active. Mais la survie que l'on obtient après de semblables opérations est trop courte pour que l'on puisse entreprendre chez ces animaux une vaccination qui demande toujours plusieurs mois pour se juger.

Il a été logique cependant d'entreprendre l'ablation des organes laissant une survie suffisante pour juger de leur rôle dans la production des anticorps.

Effets de la splénectomie.

La splénectomie a été réalisée par PFEIFFER et MARX, ROTH et VAN EMDEN, DEUTSCH, KRAUSS et SCHIFFMANN, MOTOHASHI qui ont étudié, à la suite de

cette opération, la formation par l'animal des anticorps agglutinants et précipitants. Mais l'expérience reste le plus souvent négative et, en 1906, KRAUSS et SCHIFFMANN établissent que la splénectomie ne joue aucun rôle dans la formation des précipitines.

Shingo MOTONASHI injecte des hématies en faible quantité à des lapins splénectomisés et constate une diminution légère d'anticorps hémolytiques. Si la dose d'antigène est augmentée le taux d'anticorps hémolytiques est le même chez les lapins opérés que chez les lapins normaux.

Tullio MAZZEI injecte du sérum anticharbonneux de Slavo dans les veines de lapins splénectomisés. Ceux-ci succombent à l'infection charbonneuse tandis que les témoins survivent. Utilisant le bacille typhique dans une autre série d'expériences, il constate que le sérum des cobayes splénectomisés ne devient que très légèrement agglutinant, son pouvoir bactériolytique semblant être identique à celui des cobayes témoins. En inoculant du bacille tétanique ou de la toxine tétanique après une injection de sérum, les cobayes splénectomisés survivent comme les témoins.

Les expériences de T.-H. AMATO ont porté sur le trypanosome *gambiense*. La splénectomie, faite tardivement, ne fait pas diminuer la production d'anticorps. D'autre part, si l'on injecte dans la rate du vaccin en faible quantité, il apparaît des anticorps dans la circulation plus rapidement et en plus grande abondance que lorsque ce vaccin est injecté dans les veines.

Ces constatations indirectes affirmant le rôle de la rate dans la production des anticorps sont en contradiction avec ce qu'ont observé la plupart des auteurs.

Exclusion des glandes à sécrétion interne.

La thyroïdectomie et l'ablation des surrénales, de l'hypophyse, la castration ont été pratiquées souvent : la thyroïdectomie par LAUNOY et LÉVY-BRUHL, ECKER et GOLDBLATT, GARIBALDI, CLEVERS ; la castration par FISCHER et KLEINS ; la surrénalectomie par MARMORSTON et PERLA ; l'hypophysectomie par CUTLÈR.

JELDSTAD, LAUNOY et LÉVY-BRUHL, étudiant le rôle de l'appareil thyro-para-thyroïdien dans la genèse des anticorps d'immunisation, montrent que la thyroïdectomie n'aurait aucune influence sur les manifestations humorales de l'immunité acquise. FOUIN arrive à des conclusions identiques, tout en étant moins affirmatif. Americo GARIBALDI recherche l'influence de la thyroïdectomie sur la formation de sensibilisatrices hétérohémolytiques d'immunisation et arrive à la conclusion en apparence paradoxale que la thyroïdectomie semble favoriser la formation d'anticorps, le taux hétérohémolytique du sérum des lapins opérés et immunisés par la suite étant franchement supérieur à celui des témoins.

Jeanne CLEVERS, devant les résultats contradictoires des différents expérimentateurs, détermine l'action de la thyroïdectomie sur la production de précipitine antiovalbumine. Le titrage de la précipitine

effectué au cours et à la fin de l'immunisation est en général plus élevé chez les animaux éthyroïdés que chez les témoins.

M. MELNIK constate l'augmentation de la résistance des lapins thyroïdectomisés envers l'infection dysentérique.

E. ECKER et H. GOLDBLATT font tout d'abord une thyroïdectomie et parathyroïdectomie partielle et constatent que l'opération n'empêche pas la production d'anticorps. Le titre hémolytique est égal ou supérieur à ce qu'il est chez les témoins. Ensuite ils font une thyroparathyroïdectomie complète : le titre hémolytique est bas, cinq fois moindre que celui des témoins, mais peu de lapins survivent à l'opération.

L'ablation des capsules surrénales a fait l'objet des travaux de J. MARMORSTON, GOTTERSMAN et David PERLA. En dehors des troubles métaboliques tels que perte de sodium dans les humeurs, suspension des fonctions rénales, l'ablation de ces glandes diminue l'aptitude à réagir aux antigènes, tout au moins la teneur du plasma en anticorps. Mais l'apport de l'eau, due au chlorure de sodium suffirait pour restaurer la teneur en hémolysine. Dans de nouvelles recherches sur le rôle des glandes surrénales dans la résistance acquise chez les rats, ces auteurs font, à ces derniers, trois injections de vaccin typhique et opèrent l'ablation de ces capsules ; ces rats peuvent supporter par la suite dix fois plus de vaccin que les rats non vaccinés avant une semblable décapsulation. La surrénalectomie n'a donc pas diminué la résistance acquise.

ELLIOT C. CUTLER étudie l'hypophysectomie et sa conclusion est que la production des anticorps microbiens et hémolytiques n'est pas influencée par l'ablation partielle de l'hypophyse.

La castration avait été réalisée par de nombreux auteurs, dont les résultats étaient plus ou moins contradictoires. Les derniers travaux de H. FISCHER et H. KIEWE n'ont pas permis de constater une différence bien marquée entre les animaux opérés et les témoins. Toutefois il semble que la castration affaiblirait la résistance de l'animal à l'infection et diminuerait le taux d'anticorps du sérum.

Toutes ces expériences d'ablation de glandes endocrines, qui ont tenté de nombreux auteurs, n'apportent dans leur ensemble aucun résultat probant.

Exclusion de l'estomac et de l'épiploon.

L'ablation de l'estomac a été pratiquée par L. HEXTON et R. CURTIS chez des chiens soumis à des injections de sang de rat. Les déterminations fréquentes des opsonines spécifiques et comparées à celles des chiens non opérés n'ont donné aucun résultat.

B. PORTIS enlève l'épiploon ; il montre qu'il existe une relation étroite entre le nombre et le pouvoir phagocytaire des cellules contenues dans l'épiploon et le taux d'anticorps qui se forment à la suite d'une inoculation intrapéritonéale d'antigène.

Ainsi ces expériences ne modifient pas de façon indiscutable, ou modifient fort peu les possibilités réactionnelles des animaux.

Il y a de trop grandes variations spontanées dans la quantité des anticorps produits par des sujets identiquement traités, pour que l'on puisse accepter les expériences comparant les réactions immunologiques de deux groupes d'animaux, les uns témoins, les autres soumis à une épreuve. Seules importeraient les expériences établissant que dans telle condition déterminée, tel groupe d'animaux ne s'immunise pas du tout et non celles qui s'attachent à des différences de taux car les plus minimes peuvent, cependant, être normaux.

Exclusion du rein.

Dans des expériences préalables, MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL, ont établi que des animaux anciennement immunisés réalisent leur ascension d'antitoxine de façon assez brutale entre le 4^e et le 6^e jour qui suit une nouvelle injection d'antigène.

Une ablation d'organe, permettant cependant vingt-quatre à quarante-huit heures de survie, pratiquée le 3^e ou le 4^e jour après une injection d'antigène doit empêcher l'ascension antitoxique si l'organe en question joue un rôle direct dans leur formation, ou au contraire laisser l'ascension s'effectuer s'il ne joue aucun rôle.

Les premières expériences ont porté sur le rein. Des animaux anciennement immunisés subissent, vers le 3^e jour après une injection d'anatoxine, une néphrectomie bilatérale. Ils survivent de vingt à quarante-huit heures. On titre leur taux d'antitoxine avant et après l'injection d'anatoxine, avant et après la néphrectomie, puis chaque jour jusqu'à leur mort.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Lapin 327, immunisé avec l'anatoxine tétanique du 28 avril au 29 juin 1937, puis laissé au repos. Injecté le 18 octobre avec 20 cc. d'anatoxine. Sert de témoin.

Lapin 329, immunisé du 3 mai au 29 juin 1937, puis laissé au repos. Injecté le 18 octobre avec 20 cc. d'anatoxine tétanique. Néphrectomie bilatérale le 20 octobre. Mort le 23 octobre.

1937	Titrages	
	Lapin 327 témoin (U. A.)	Lapin 329 néphrectomisé (U. A.)
18 octobre. . . .	1	0,50
19 octobre. . . .	0,75	0,25
20 octobre. . . .	1	0,50
21 octobre. . . .	1,5	0,50
22 octobre. . . .	3	1,5
23 octobre. . . .	10	2

DEUXIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin 291 (témoin), antidiphthérique, immunisé du 10 janvier au 28 août 1937. Nouvelle injection le 25 octobre 1937 (20 cc.).

Lapin 314, antidiphthérique, immunisé du 23 mars au 12 avril 1937. Nouvelle injection le 25 octobre (20 cc.). Néphrectomie bilatérale le 28 octobre. Mort le 30 octobre.

1937	Titrages	
	Lapin 291 témoin (U. A.)	Lapin 314 néphrectomisé (U. A.)
25 octobre. . . .	0,35	0,20
26 octobre. . . .	0,20	0,20
27 octobre. . . .	0,20	0,20
28 octobre. . . .	0,35	0,20
29 octobre. . . .	0,35	0,20
30 octobre. . . .	10	5,5

TROISIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin 317 (témoin), antitétanique, immunisé du 30 mars au 19 avril 1937. Nouvelle injection le 1^{er} novembre 1937.

Lapin 257, antitétanique, immunisé du 19 novembre 1936 au 18 janvier 1937, dernière injection le 1^{er} novembre 1937 et néphrectomie bilatérale le 4 novembre. Mort le lendemain (30^e heure).

1937	Titrages	
	Lapin 317 témoin (U. A.)	Lapin 287 néphrectomisé (U. A.)
1 ^{er} novembre. . .	0,5	0,1
4 novembre. . .	0,75	0,1
6 novembre. . .	»	3
8 novembre. . .	12	»

Ainsi la néphrectomie bilatérale pratiquée, soit au moment où l'antitoxine augmente dans le sang, soit avant, n'empêche pas cet augment de s'effectuer.

Exclusion du foie.

MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL ont montré dans des expériences antérieures qu'il était possible de suivre, de quatre heures en quatre heures, l'ascension du taux antitoxique de lapins examinés le 5^e jour après une injection de rappel. Ceci permet de vérifier si des organes dont l'exclusion ne laisse qu'une faible survie ont ou n'ont pas un rôle indispensable dans la production des antitoxines.

Des lapins sont préparés avec de l'anatoxine diphérique ou tétanique, puis après un certain temps de repos on leur fait une injection de rappel de 30 cc. d'anatoxine. Le 4^e ou le 5^e jour après cette injection de rappel on pratique une fistule d'Eck et une exclusion totale du foie comportant les temps suivants : ligature de l'artère hépatique, dissection de la veine porte, dissection de la veine cave inférieure au-dessous des veines rénales, ligature de la veine cave qui est sectionnée, mise en place d'une canule de Payr dans le segment central de cette veine ; ligature de la veine porte, abouchement de la veine cave dans la veine porte ; ligature du pédicule gastrique pour exclure toute circulation collatérale par le petit épiploon. Des prélèvements de sang sont effectués immédiatement après la ligature de la veine porte, d'autres à la fin de l'expérience, immédiatement après la mort de l'animal. Les antitoxines sont titrées dans les deux sérums ainsi recueillis. Nous avons

effectué 19 expériences de la sorte. Sept fois la survie a été trop courte pour qu'un titrage ait paru utile. Six fois il n'a pas été constaté de différence positive entre les prélèvements faits avant ou après la fistule d'Eck. Les survies obtenues dans ces expériences étaient de : 2 h. ; 1 h. 30 ; 2 h. 50 ; 2 h. ; 2 h. 30 ; 3 h. 23.

Numéro du lapin	Nature de l'immunité	Durée de la survie	Taux d'augmentation après fistule d'Eck
407	tétanique.	4 h. 7	2 U A
393	tétanique.	3 h.	2 à 3 dixièmes d'unité.
432	tétanique.	4 h. 27	0,5
333	tétanique.	3 h.	2 à 3 dixièmes d'unité.
386	tétanique.	4 h. 5	1 unité.
441	diphtérique.	3 h. 20	2 dixièmes d'unités

Six fois il a été constaté une augmentation du taux antitoxique sanguin comme dans les expériences résumées dans le tableau ci-dessus.

CHAPITRE VI

EXPÉRIENCES INDIRECTES BLOCAGE ET IRRADIATION DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

Blocage du système réticulo-endothélial

L'impossibilité d'assurer une survie suffisante à des animaux privés de certains organes ou d'enlever des tissus trop ubiquitairement répandus ont conduit aux expériences par rayons X, corps radioactifs ou blocage. Alors se placent de nombreux travaux dont les plus démonstratifs sont peut-être ceux dont les résultats sont négatifs. HEKTOEN a étudié la moelle osseuse, SIMONDS et JONES, KATSUMA et SUMIS, DIERYCK, TAFT, CRONHEIM l'ont détruite par les rayons X. Quant aux expériences de blocage, elles sont innombrables, mais les plus valables sont celles de LACASSAGNE et PAULIN. Ces auteurs bloquent le tissu réticulo-endothélial par des corps radioactifs qui détruisent les cellules. Ils n'ont pas vu de réactions immunologiques particulières chez leurs animaux. D'ailleurs, si le blocage est critiquable comme procédé d'exclusion d'un groupe de tissus, n'y a-t-il

point de nombreuses expériences où il laisse encore former et abondamment des antitoxines (FRASER) ou d'autres anticorps (ROSENTHAL, MOSER et PETZAL ; FRANKEL et GRUNENBERG, WEISS et KUNZI, HOWEL et TOWER, LEWIS et COOMIS, ROSS, COLLEN).

Quel est le rôle du S. R. E. dans l'immunité ? Est-il un formateur d'anticorps ?

Son rôle défensif n'est pas niable ; au cours d'une infection les réactions sont très marquées notamment par l'hyperplasie ganglionnaire et splénique. Mais est-il bien le lieu d'élection pour la production des anticorps ? Nombreux sont les auteurs qui ont essayé de bloquer ce S. R. E. en le saturant par une substance inerte telle que des matières colorantes, des métaux colloïdaux, des corps radioactifs dans des proportions telles qu'il est incapable de se charger d'autres substances. Ils introduisent alors dans la circulation un agent microbien et, par comparaison avec des témoins, ils étudient les conditions de sa disparition.

Ce procédé paraît aveugle, car, d'une part, ce blocage n'est souvent que momentané, d'autre part, rien ne prouve que le S. R. E. ait été entièrement bloqué. Nous allons citer les diverses expériences faites dans ces conditions.

S. KATSUMA et K. SUMI pratiquent des injections d'encre de Chine après avoir inoculé, soit une combinaison de staphylocoques, soit des globules rouges de poule ou de pigeon. Ils ont constaté une phagocytose beaucoup plus marquée au niveau de la couche réticulo-endothéliale.

BIELING opère le blocage du S. R. E. par une injection intraveineuse de saccharate de fer après splénectomie. Il constate l'absence presque complète d'hémolysine ou d'agglutinine alors que les témoins avaient produit des anticorps en grande quantité.

Les expériences de NEUFELD et MEYER confirment les résultats obtenus par BIELING : des souris privées de la plus grande partie de l'appareil réticulo-endothélial (splénectomie et blocage par l'acétate de fer) ne se laissent pas, le plus souvent, immuniser par voie active. L'immunité passive se fait, chez de telles souris, aussi aisément que chez les témoins.

BENASSI splénectomise des lapins intoxiqués par du benzol, et il leur injecte de l'antigène typhique. L'intoxication par le benzol diminue la faculté de produire des anticorps ; le blocage du S. R. E. augmente au contraire cette faculté. D'autre part, chez les animaux qui ont subi la double épreuve les deux pouvoirs se contrebalancent et la production des agglutinines n'est pas modifiée. A la suite d'autres expériences, BENASSI conclut que la faculté de produire des anticorps est commune à beaucoup d'éléments cellulaires répandus dans tout l'organisme.

SINGER est parvenu à donner le charbon à des poules en bloquant ce système au moyen d'une encre de Chine. C.-W. JUNGBLUT reprend ces expériences avec la souris, animal peu réceptif à la toxine diphtérique. Il ne constate aucune différence sensible avec les témoins. Il en fut de même chez des animaux soumis à la splénectomie et ensuite à l'injection d'encre.

Louis TAFT injecte en même temps de l'encre de Chine et du vaccin typhoparatyphique dans la veine et dans le péritoine de plusieurs lapins. Quelques lapins succombent ; les survivants n'ont présenté aucune agglutinine antibactérienne dans leur sérum, tandis que les témoins accusent la formation des agglutinines à titre plus ou moins élevé.

Kurt CRONHEIM constate que le blocage du S. R. E. par le cuivre colloïdal ou par l'encre de Chine diminue la résistance des souris à l'infection streptococcique.

J. DIERYCK croit que les résultats contradictoires obtenus par blocage sont dus uniquement à la dose de la substance modificatrice injectée qui provoque tantôt un hyperfonctionnement du S. R. E., tantôt un résultat dépressif.

STANDENACH, GAY et CLARK, MUSANTE, ROSENTHAL et SPITZER montrent que la production des anticorps n'est pas entravée par le blocage du S. R. E. au moyen d'injection de métaux colloïdaux ou de matières colorantes.

Irradiations ou destructions cellulaires par corps radioactifs.

Les expériences de blocage ayant donné des résultats très contestés, divers auteurs ont essayé de modifier la production des anticorps en activant ou en détruisant les cellules du S. R. E. par des corps radioactifs.

En 1913, MANOUKHINE, étudiant le rôle des glo-

bules blancs et de la rate dans la production de l'alexine, des hémolysines, des agglutinines, etc..., en constatant que de faibles doses de rayons de RÖNTGEN agissent sur les tissus en excitant et stimulant l'activité de leurs cellules, essaie d'augmenter par ces rayons la production de l'alexine dans les globules blancs. Il constate que l'irradiation de la cavité péritonéale avec les rayons X amène une augmentation de la quantité d'alexine dans l'exsudat pris après l'irradiation, par rapport à l'exsudat pris avant l'irradiation de la cavité péritonéale. D'autre part, l'irradiation de la rate et de son exsudat augmente la quantité d'alexine contenue dans le sang. En expérimentant sur des cobayes injectés avec des globules rouges de mouton, il obtient des sérums hémolytiques deux à cinq fois plus forts que chez les animaux dont la rate n'a pas été irradiée. En injectant des cultures typhiques ou cholériques il arrive à obtenir, après une à trois semaines, des phénomènes d'agglutination.

LACASSAGNE et son collaborateur LATTIS constatent que le Polonium, corps radioactif introduit dans l'organisme, est en partie retenu par les cellules du S. R. E. Ces cellules présentent tout d'abord des altérations graves et souvent même sont finalement détruites.

Puisque le blocage du S. R. E. par une substance apparemment indifférente, telle que l'encre de Chine, suffit à entraver la fonction d'élaboration des anticorps attribuée aux cellules de ce système, LACASSAGNE a l'idée que cette fonction devrait *a fortiori*

être réduite ou suspendue par le blocage au moyen du Polonium.

Il réalise cette recherche, en collaboration avec PAULIN, en utilisant comme antigène les anatoxines diphtérique et tétanique, RAMON dosant les anticorps dans le sérum des animaux.

Dans une première série d'expériences, il inocule la même quantité d'anatoxine diphtérique à des lapins témoins et à d'autres qui, quelques heures après, reçoivent une injection intraveineuse de 5 cc. de solution physiologique contenant 50 unités électrostatiques de Polonium. Chez ces derniers le dosage montre une diminution assez sensible des unités antitoxiques.

Dans une deuxième série d'expériences, il utilise l'anatoxine tétanique et 100 U. E. S. de Polonium. Si cette dernière injection précède l'injection d'anatoxine, le titrage montre une augmentation. Si elle suit l'injection le taux est sensiblement le même.

LACASSAGNE conclut que le résultat de ses expériences ne paraît pas favorable à la théorie qui attribue aux cellules du S. R. E. la fabrication des anticorps.

CONCLUSIONS. — Ainsi il n'existe que des expériences contradictoires sur le rôle du S. R. E. dans la formation des anticorps. Aucune preuve n'a été apportée, soit par blocage, soit par irradiation qu'un des organes formant ce tissu soit nécessaire et suffisant à cette production. Pas plus que l'exclusion anatomique, l'exclusion biologique ne permet d'obtenir des animaux privés de tout potentiel immunitaire.

CHAPITRE VII

TRANSPLANTS D'ORGANES ET AUTRES EXPÉRIENCES INDIRECTES

De nombreux auteurs ont fait des transplants d'organes afin de se rendre compte si ces transplants d'organes conféraient aux animaux les anticorps nés aux dépens de ces organes ou, plutôt, ceux qui pré-existaient dans le sang qui les baigne (NANNI).

MÜLLER étudie l'épiploon et la rate ; la peau a servi de champ d'expériences à SCARPELLINI, GIRGOLOFF et BERNUCCI ; les recherches de LA TERZA portent sur le foie et la rate, celles de LÜCKE sur le sang, la rate et la moelle osseuse, et celles de DINGLE sur les hormones sexuelles.

Transplants de tissus hematopoïétiques

MÜLLER sacrifie des cobayes dont le sérum a acquis un pouvoir sensibilisateur antimouton, et leur prend immédiatement l'épiploon et la rate, organes qu'il insère dans la cavité péritonéale de cobayes

neufs. Il recherche par la suite le pouvoir sensibilisateur antimouton du sérum de ces derniers cobayes et constate que les inclusions d'épiploon et de rate donnent des résultats positifs.

Pour cet auteur, cette qualité acquise par les humeurs est due non à une simple résorption d'anticorps présents dans ces fragments, mais à une formation de nouvelles quantités de ces substances ; elle est le résultat de la survivance des fragments d'organes générateurs d'anticorps.

LÜDKE injecte des bacilles typhiques tués à des cobayes et des lapins ; vingt-quatre, vingt-huit, soixante heures après l'injection les animaux sont sacrifiés et leurs sang, rate, moelle osseuse sont prélevés et conservés dans du liquide de Ringer pendant deux à cinq jours. Il ressort de six expériences sur quatorze qu'il y a certainement production d'anticorps *in vitro* dans les liquides séparés et parfois aussi dans les ganglions lymphatiques.

Ces expériences ne trouvent pas confirmation dans les titrages faits avec des échantillons de sang que l'on prélève journellement dans les laboratoires en vue des titrages que l'on est amené à contrôler à plusieurs reprises.

LA TERZA inocule des extraits aqueux et frais de foie et de rate de bœuf au cours de l'immunisation et constate que ces derniers renforcent le titre agglutinant du sérum par rapport à celui des animaux sains et encore plus, par rapport à celui d'animaux privés de rate. On lui a objecté que ces extraits agiraient à la façon des substances non spécifiques (ta-

pioca, chlorure de Ca, huile) qui, mélangées à l'antigène, activent les réponses de l'animal (RAMON et DESCOMBEY).

Grefe de peau

SCARPELLINI greffe des lambeaux de peau d'animaux vaccinés à des animaux sains. Quelques jours après, ces animaux sont éprouvés avec le virus vaccinal. Une vingtaine de pustules apparaissent, alors que chez les premiers animaux ce même virus avait provoqué plus d'une centaine de pustules.

Reprenant les expériences de TRAWINSKI, BERNUCCI greffe des fragments de peau d'un lapin renfermant dans son sang des agglutinines ou des hémolysines à un lapin normal. Cette opération fait apparaître rapidement, dans le sang de ce dernier, les anticorps qui existaient chez l'animal qui a fourni la greffe.

Louis TUFT, utilisant l'injection intradermique à une personne normale du sérum d'une personne sensible vis-à-vis du sérum de cheval, conclut que la peau est un organe de formation d'anticorps spécifiques et que cette notion justifie la cutivaccination dans la prophylaxie et le traitement des infections.

Carl KRAUSPE se demande si les différentes parties de la peau participent au même degré dans l'élaboration de l'immunité. Il recherche pour cela l'accroissement du pouvoir agglutinant du sérum chez les sujets soumis à l'action de bacilles typhiques, injectés tantôt sous la peau, tantôt dans la peau, tantôt appliqués sur la peau. Sans vouloir refuser à la

peau, surtout à des couches profondes, un certain rôle, l'auteur estime que celui qu'elle joue dans l'immunité doit être de peu d'importance.

Injectons d'extraits divers

DINGLE, MEYER et GUSTUS, supposant que l'incapacité des jeunes animaux de produire des anticorps dépend de leur immaturité sexuelle, ont essayé de stimuler les fonctions du sérum en injectant des hormones sexuelles. Ce procédé a favorisé le développement sexuel mais n'influence pas le pouvoir de produire des anticorps.

SALOMONSEN et MADSEN injectent de la pilocarpine à un animal immunisé et constatent une augmentation momentanée des anticorps. RAMON retrouve le fait, mais vérifie que l'augmentation correspond à un taux relativement minime et l'interprète comme résultant d'une déshydratation du sérum et, par contre-coup, d'une concentration transitoire des antitoxines de celui-ci.

Expériences indirectes

Th. PHELOUKIS, s'inspirant des expériences de HEKTOEN (la moelle osseuse est le siège des anticorps), de SIMONDS et JONES (qui ont pu activer ou réduire la formation d'anticorps, en stimulant ou en détruisant l'hématopoïèse de la moelle osseuse) et de CARREL et INGELBRICHTEN (qui ont pu obtenir des hémolysines

dans une culture de moelle osseuse de cobaye), recherche le rôle de la moelle osseuse dans la genèse des anticorps malléiniques.

Il injecte de la malléine à des chevaux non morveux et procède à des examens journaliers hématologiques visant le nombre des globules blancs par mm^3 , le pourcentage leucocytaire et la formule leucocytaire neutrophile. Les résultats ont montré des modifications sanguines intéressantes consistant en une hyperleucocytose moyenne avec polynucléose. Ces modifications sanguines, parallèles à la formation des anticorps malléiniques, sont interprétées par PHELOUKIS comme démontrant l'intervention précoce et active de la moelle osseuse au cours du processus de la formation desdits anticorps.

Stéphan MUTERNICH expérimente sur des cobayes infectés avec le trypanosome du Nagana et le résultat de ses expériences est que les anticorps trypanolytiques semblent se former dans les organes hématopoïétiques, puis sont rapidement déversés dans le sang circulant. D'autre part, il n'y a pas formation d'anticorps à l'endroit où on introduit l'antigène (plèvre, péritoine) chez les lapins et les cobayes inoculés avec des trypanosomes morts.

TSURUMI et KOHDA injectent des bacilles typhiques à des lapins. Au bout d'un certain intervalle, le sérum de ces lapins ainsi que leurs organes sont examinés au point de vue de leur teneur en anticorps fixant l'alexine. Il résulterait de ces recherches que la rate présiderait principalement à la fabrication de ces anticorps. Après la rate viendraient la moelle

osseuse et les ganglions lymphatiques. Quant aux autres organes, leur participation à la formation des anticorps serait à peu près nulle.

Pour EASTWOOD le lieu de formation des anticorps serait l'endothélium capillaire qu'il assimile à un filtre analogue à un filtre rénal.

Rôle des leucocytes

L'analogie que l'on a voulu trouver entre les anticorps et la défense par phagocytose, liés tous deux à une même fonction de lutte contre les agresseurs éventuels a conduit à faire dériver ces deux phénomènes l'un de l'autre. Ainsi, c'est au début, surtout en vertu d'un finalisme assez absolu que l'on a invoqué les leucocytes comme origine des actes d'immunité. De fait, malgré les différences flagrantes qui séparent ces deux actes de défense, les premières recherches reflètent cette préoccupation. L'un des arguments qui a été invoqué est l'accroissement de l'énergie phagocytaire chez les animaux immunisés contre le choléra (METCHNIKOFF, BORDET, MESNIL), bacille diphtérique (ROUX et MARTIN), bacille charbonneux. Il a été invoqué aussi l'analogie entre les antigènes normaux et les protéolytiques des leucocytes. PETTERSON, GENGON, ayant obtenu, en congelant des leucocytes, des extraits bactéricides pour le proteus, le charbon, etc..., on a rapproché, malgré leur thermostabilité, ces extraits de l'alexine. Enfin, des expériences de PFEIFFER et MARX, WASSERMANN et TAKUKI, DEUTSCH, CATELLANI, ayant trouvé que les

anticorps anticholériques paraissaient précéder dans le péritoine ceux du sang, on avait assez d'arguments pour invoquer une fonction leucocytaire comme étant originellement celle de l'immunité. FIESSINGER et P. DELBET ont assimilé la sensibilisatrice des sérums immunisés à l'endolysine que PETERSON trouva dans les leucocytes.

KRAUSS et LEVADITI avaient trouvé que le sang était moins riche en anticorps que l'exsudat péritonéal et avaient conclu dans le même sens que les auteurs précédents. Mais KRAUSS et SCHIFFMANN, reprenant ces mêmes expériences, aboutissent à des conclusions différentes, et BASSET, bien qu'admettant comme vraisemblable l'origine leucocytaire, ne peut retrouver les anticorps dans les leucocytes lavés alors que ces anticorps étaient présents dans le sérum d'animaux préparés contre le rouget.

Il convient de citer les constatations faites par RAMON au cours de l'immunisation des chevaux fournisseurs de sérum antidiphthérique. En titrant ces sérums, cet auteur trouve chez certains une augmentation très notable de leur contenu en antitoxines. Cette augmentation est due à des lésions inflammatoires aboutissant à un abcès. En effet, RAMON ajoute à de l'anatoxine diphthérique, soit du pus, soit des germes de suppuration recueillis chez les chevaux porteurs d'abcès et injecte à d'autres chevaux, en cours d'immunisation, cet antigène ainsi contaminé ; il provoque la formation d'abcès et un accroissement plus ou moins sensible de l'immunité antitoxique. En voulant mettre ces observations et expérimenta-

tions en pratique dans le domaine de la préparation des germes antitoxiques, en particulier, et aussi dans la pratique de l'immunité en général, il s'est adressé à des produits amylacés, tels que le tapioca, qui provoquent l'irritation locale désirée. L'antigène et le tapioca introduits dans le tissu conjonctif sous-cutané y rencontrent dans les conditions les plus favorables les éléments tels que leucocytes, ferments cellulaires ou plasmatiques dont l'afflux est augmenté par la présence du tapioca, cellules conjonctives que multiplie l'inflammation provoquée artificiellement. Ces éléments, en retenant l'antigène et en empêchant son élimination trop prompte, lui font subir sur place des modifications plus ou moins profondes. L'organisme peut ainsi utiliser l'antigène avec le maximum de conditions favorables pour l'établissement et le développement de son immunité et pour la production de son antitoxine.

CONCLUSIONS. — Ainsi, les expériences de transplants d'organes (sans connexion vasculaire de ces organes avec le receveur) ou d'injection d'extraits de tissu ne permettent pas non plus d'incriminer un organe déterminé ou un groupe d'organes dans la production des anticorps.

Ces transplants renferment toujours assez de sang pour augmenter passivement le titre en anticorps du receveur, et les injections d'extraits agissent sans doute à la façon des substances non spécifiques, capables lorsqu'elles sont mélangées à l'antigène d'augmenter le titre des animaux immunisés.

CHAPITRE VIII

CULTURES DE TISSUS ET PRODUCTION DES ANTICORPS

Devant les résultats obtenus par le blocage du S. R. E., par extirpation de la rate, etc..., certains auteurs ont été tentés de rechercher si des tissus vivants cultivés *in vitro* produisaient des anticorps identiques aux anticorps trouvés dans le sang. Ce procédé d'investigation était assez audacieux et a donné des résultats très controversés.

Voici la manière dont A. CARREL et R. INGEBRIGHTSEN abordent le problème en 1912 : de la moelle osseuse et des ganglions de cobayes sont mis en culture dans du plasma de cobaye. On y ajoute des globules lavés de chèvre et l'on met à l'étuve à 39°. Au bout de quelques heures, les tissus se multiplient activement ; trois jours après, on voit les leucocytes phagocyter les hématies ; le 5^e jour, on congèle les cultures puis on les ramène à la température ordinaire et l'on centrifuge. Les cultures faites en présence de globules de chèvre donnent un liquide

hémolytique pour ces hématies, inactivable par chauffage à 56°, réactivable par le sérum frais de cobaye, bref, possédant toutes les propriétés du sérum hémolytique. On n'obtient pas d'hémolysine en l'absence de globules de chèvre, ni en l'absence de tissus vivants. Ces auteurs concluent : il est donc démontré que des anticorps peuvent être produits par des tissus vivant en dehors de l'organisme.

Suivant cette manière générale de procéder, c'est-à-dire d'ajouter l'antigène directement au tissu, SCHLIF, OTHAWARA et NISHIKAWA, ISHIKAWA, SHIN et MIYAZAWA ont signalé la production d'anticorps. Au contraire, KUCZYNSKI, TENENBAUM et WERTHEMANN, KIMURA, BLOOM, TACHIBANA, SATO, KOMATSU, FUJISAWA et MISUGI constatent que cette technique ne donne pas ou très irréglièrement des anticorps.

LUDKE injecte du vaccin typhique à des lapins et des cobayes. Ces animaux sont ensuite sacrifiés et leurs sang, rate, moelle osseuse sont cultivés dans le liquide de Ringer. Après un séjour à l'étuve de cinq jours, il a pu démontrer la présence d'agglutinines dans un extrait de ces cultures.

PRZYGODE, REITER, TACHIBANA, MEYER et LOWENTHAL, SATO, FUJISAWA, MISUGI et IWATA utilisent cette méthode et signalent une production d'anticorps. Au contraire, KUCZYNSKI, TENENBAUM et WERTHEMANN ont des résultats négatifs.

En 1936, A.-J. SALLE et W.-A. MC OMIE expérimentent à nouveau. Des embryons entiers de poulet sont broyés et mis en suspension dans un liquide approprié dans lequel on ajoute des quantités va-

riables de sérum de lapin. Il ne se produit ni précipitines, ni agglutinines, ni hémolysines.

Ils reprennent toutes les expériences, en particulier celles de CARREL et d'INGEBRIGHTSEN avec des hématies de cobayes, comme antigène, avec un milieu de plasma et rate de cobaye ou lapin, avec le poumon. Les résultats sont négatifs ou de très minime importance.

A leur avis les investigateurs qui ont employé la méthode directe d'antigène et qui ont signalé la production d'anticorps, ont obtenu des titres si bas qu'on peut les considérer comme insignifiants. Pour d'autres, au contraire, il n'y a pas production d'anticorps. Cette méthode n'a donc pas donné des résultats concluants.

Les auteurs qui ont obtenu la production des anticorps en utilisant la méthode indirecte (culture de tissus antérieurement immunisés) ont eu des titres plus significatifs, mais ces résultats positifs ne peuvent pas être considérés comme une preuve irréfutable de la production des anticorps dans des cellules *in vitro* du fait que l'antigène a circulé pendant un certain temps dans le corps de l'animal vivant.

Donc pour SALLE et Mc OMIE, il n'y aurait jamais de production d'anticorps dans un tissu séparé de l'organisme.

CHAPITRE IX

LE SYSTÈME NERVEUX ET L'IMMUNITÉ

Des expériences ont été tentées par MÉTALNIKOV dans le but d'appliquer la méthode de PAVLOV à l'étude de l'immunité. Dans une première série de travaux, cet auteur démontre qu'à la base de l'immunité se trouvent les réactions défensives des différentes cellules de l'organisme. Si un microbe pénètre dans le sang ou dans les organes internes, il provoque toute une série de réactions internes exercées et par les phagocytes et par beaucoup d'autres cellules de l'organisme. La formation et la sécrétion des anticorps est également le résultat des réactions défensives de ces dernières. Ces réactions, obligatoirement involontaires, sont des réflexes variant sous l'action de divers excitants, microbes et toxines qui pénètrent dans l'intérieur de l'organisme. Puisque, d'après MÉTALNIKOV, l'immunité s'explique par les réactions défensives ou par les réflexes, l'obtention de réflexes conditionnels expliquerait l'intervention du système nerveux dans la production des anticorps.

Il injecte pour cela une émulsion cholérique à des

lapins, l'injection étant précédée d'une excitation externe (chauffage de l'oreille à 50°) ; 15 injections sont successivement faites et suivies de repos. Le sang de chaque lapin sert à déterminer le titre de l'agglutination, titre qui fut trouvé assez élevé. Un certain nombre de lapins subissent alors les excitations externes habituelles et l'on constate que le titre de l'agglutination monte successivement, atteint rapidement son maximum, puis redescend plus bas qu'il n'était avant l'expérience. Chez les lapins témoins le titre ne bouge pas. Ces expériences répétées deux mois après donnent des résultats identiques. La possibilité de provoquer les réactions de l'immunité se ferait donc non seulement par des réactions d'antigène, mais aussi par des excitations externes conditionnelles, c'est-à-dire par l'intervention du système nerveux.

Les essais de RAMON, poursuivis uniquement dans le domaine de l'immunité antitoxique, ne lui ont pas permis de déceler une intervention nette de ces réflexes dans la production des antitoxines.

N. KOPELOFF et L.-M.-K. KANEY de même, n'ont pas pu mettre en évidence l'influence des réflexes conditionnels sur la production d'agglutinines typhiques chez les êtres humains.

Et M. RAMON déclare que, dans tous les cas, la mise en œuvre d'excitations conditionnelles ne peut remplacer dans la production de l'antitoxine l'injection d'antigène spécifique.

Le fait de provoquer une réaction d'immunité par une excitation externe réglée par le système nerveux

et intimement liée à la vie de l'organisme permet à MÉTALNIKOV de faire une distinction entre, d'une part, l'immunité des bactériologues qui est une adaptation progressive de l'organisme au virus ou à sa toxine et, d'autre part, l'immunité de défense qui s'explique par les réactions de défense pouvant se produire, soit à l'extérieur, soit à l'intérieur de l'organisme.

Les travaux de MÉTALNIKOV mériteraient d'être cités, quoique s'éloignant un peu du sujet que nous traitons. En effet, cet auteur s'intéresse plus souvent à la phagocytose qui est un phénomène de défense d'apparence indifférente, devant inlassablement se répéter, et non un phénomène d'immunité nettement spécifique qui est durable et qui laisse toujours une trace.

CHAPITRE X

PRODUCTION D'ANTITOXINE DANS UN GROUPE DE TISSUS SÉPARÉS DE L'ORGANISME

PREMIÈRE PARTIE

CONDITIONS GÉNÉRALES DES EXPÉRIENCES

Nous relatons ici les expériences de MM. SÉDALIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL.

Elles concernent la greffe avec rétablissement de connexions vasculaires, soit d'un viscère déterminé, soit d'un ensemble de tissus.

Elles ont toutes été effectuées au laboratoire de Physiologie de la Faculté de Lyon (Professeur HERMANN), d'après les directives suivantes :

A. — Qualités du donneur

L'animal donneur d'organes est un animal anciennement immunisé et auquel on fait une injection de rappel ; celle-ci entraîne l'augmentation des antitoxines entre le 4^e et le 6^e jour qui suivent cette

injection de rappel. A ce moment, le taux s'élève brusquement pour atteindre son maximum entre le 10^e et le 14^e jour.

L'ascension d'antitoxine se faisant entre le 4^e et le 6^e jour, il est possible de suivre entre le 4^e et le 5^e jour, et de quatre heures en quatre heures, la progression du taux antitoxique sanguin.

Ainsi le lapin 407, tétanique, reçoit son injection de rappel le 23-4-38. Le 27-4-38, on trouve : à 10 h. du matin, 1,5 U. A. ; à 14 h., 1,5 U. A. ; à 18 h., 2 U. A. Le 28-4-38 (5^e jour), à 10 h., 3 U. A. ; à 14 h., 3,5 U. A.

Le lapin 378, diphtérique, reçoit son injection de rappel le 23-4-38. Le 28-4-38 (5^e jour), les titrages donnent : à 10 h., 11 U. A. ; à 14 h., 12 U. A. ; à 18 h., 14 U. A.

Le lapin 396, diphtérique, reçoit son injection de rappel le 23-4-38. On note le 27-4-38 (4^e jour) : à 10 h., 9 U. A. ; à 14 h., 11 U. A. ; à 18 h., 12 U. A., et le 28-4-38 (5^e jour) : à 10 h., 19 U. A. ; à 14 h., 25 U. A. ; à 18 h., 26 U. A.

Ce donneur d'organe est donc opéré entre le 4^e et le 6^e jour, à un moment présumé de l'augment brutal de ses antitoxines. On prélève l'organe qui sera destiné à être greffé au cou d'un lapin perfuseur.

B. — Qualités du perfuseur.

Le perfuseur est l'animal anciennement immunisé, mais qui n'a pas reçu d'injection de rappel. Dans ces conditions il ne peut spontanément augmenter ses antitoxines sanguines ainsi que de très nombreuses expériences de M. RAMON, et d'autres de MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL, l'ont établi. Le sang de cet animal est destiné à circuler

dans l'organe qui aura été greffé. Au cours des expériences on s'est proposé de titrer comparative-ment la teneur en antitoxine de ce sang, avant, pendant et après la perfusion. Mais pour que le perfuseur puisse dans ces conditions accuser un transfert d'antitoxine, il a été vérifié que cet animal devrait être un ancien immunisé.

En effet, l'étude du sort des antitoxines transfusées à des animaux a été faite comparativement chez des animaux neutres ou des animaux anciennement immunisés. Elle a abouti aux résultats suivants :

1° Substitution sanguine par du sang possédant des antitoxines chez des animaux neutres.

Ces expériences consistent à saigner un lapin neutre et à remplacer le sang soustrait par du sang provenant d'un animal immunisé et renfermant des antitoxines. On réalise ainsi une substitution dont le taux se calcule par rapport à la masse sanguine du receveur. Il a été facile de calculer la quantité globale d'antitoxine ainsi injectée à l'animal avec le sang transfusé. Il en est de même pour l'évaluation prévisionnelle de la dilution qui va être infligée à ces antitoxines lorsqu'elles seront mélangées au sang du receveur et par conséquent on pourra estimer les antitoxines décelables dans 1 cc. du sang de receveur après la transfusion.

Dans le tableau présenté plus loin, on pourra se rendre compte que les résultats établissent des faits

différents de ceux qui s'observent chez des animaux activement immunisés et dont les antitoxines actives se diluent en fonction du volume de sang injecté. Des animaux neutres qui reçoivent des antitoxines ont dans leur sérum un taux d'antitoxine très inférieur à celui que l'on pouvait prévoir. Là où l'on devrait retrouver 2,4 U. A., on retrouve $\frac{1}{50}$ d'unité (lapin 252). Là où l'on devrait retrouver 0,5 U. A., on retrouve moins de $\frac{1}{20}$. Là où l'on devrait retrouver 0,92 U. A., on retrouve 0,1. Comment interpréter ce fait autrement que par ceci : les antitoxines injectées ont transsudé à travers les vaisseaux et ont imprégné tout le liquide du système lacunaire extravasculaire. Les antitoxines injectées ne se sont pas seulement diluées dans le sang, mais ont diffusé et se sont diluées dans le plasma interstitiel. Certes, disent les auteurs, il y a des variations dans les chiffres d'antitoxines retrouvées par le titrage chez les receveurs, mais, dans l'ensemble, ils correspondent à ceux que l'on donne classiquement comme indiquant la masse aqueuse de l'organisme. Et leurs variations mêmes peuvent être interprétées comme dépendant des variations de cette masse aqueuse. Il y aurait sans doute là un moyen d'apprécier la masse totale de liquide de l'organisme par rapport à la masse sanguine, en calculant le taux de dilution infligé à des antitoxines injectées passivement dans le système circulatoire.

Les expériences de MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL établissent donc que les antitoxines injectées à l'occasion d'une substitution sanguine à un

Immunité passive conférée par transfusion après saignée.

N° du lapin	Poids	Masse sanguine 1/13 poids du corps	Titre du lapin receveur avant la transfusion	Titre du donneur	Saignée et transfusion réalisées	Quantité d'antitoxine devant se retrouver dans 1 cc. de sang si ces anticorps restent dans le sang circulant du receveur	Quantité d'antitoxine retrouvée par le tirage chez le receveur
1° CHEZ LES ANIMAUX NEUTRES							
252	2 kg. 000	153	0	6 U. A. Tét.	59 cc.	2,4 U. A.	1/50
221	2 kg. 100	170	0	1 U. A. Dipht.	60 cc.	0,5 U. A.	moins de 1/20
333	2 kg. 000	153	0	3,5 U. A. Tét.	40 cc.	0,92 U. A.	0,1
295	2 kg. 650	200	0	1,5 U. A. Dipht.	45 cc. Transf. 74 cc.	0,70 U. A.	0,3
2° CHEZ DES ANIMAUX ANCIENNEMENT IMMUNISES							
221	2 kg. 850	218	1/20 Tét.	1,5 U. A.	50 cc.	0,44 U. A.	0,3
287	2 kg. 850	218	0,3 Tét.	4 U. A.	60 cc.	1,3 U. A.	0,5
314	1 kg. 900	146	0,1 Dipht.	17 U. A.	45 cc.	9 U. A.	Plus de 5 U. A.

animal neutre, loin de se diluer dans le sang comme elles devraient le faire, paraissent diffuser hors des vaisseaux pour imprégner tout le plasma interstitiel. C'est dans le plasma qu'elles paraissent se diluer et non dans le sang circulant. C'est ce qui les oppose aux antitoxines actives qui, comme nous allons l'exposer, se répartissent exactement dans le sang neutre introduit dans les vaisseaux.

2° Immunité passive conférée par transfusion après saignée à des animaux anciennement immunisés.

Ici les animaux receveurs étaient des animaux anciennement immunisés, soit du fait de la vétusté de leur immunisation active, soit du fait de substitutions sanguines que l'on avait déjà réalisées et qui, chaque fois, avaient fait baisser leur taux d'antitoxine. Ces animaux n'avaient plus au début des expériences, qu'exposent ces auteurs, qu'une quantité restreinte d'antitoxine, $1/20$ d'U.A. par cc., 0,3 U.A., 0,1 U. A. On inflige à ces animaux une saignée suivie de transfusion de sang d'animal immunisé et dont l'immunité est homologue. Mais si le taux des antitoxines du receveur est faible, celui du donneur est plus élevé. La substitution est calculée, le taux prévisionnel d'antitoxine passive apprécié. On recherche par le titrage s'il correspond à ce calcul.

Les expériences déjà groupées dans le tableau précédent sont résumées ci-contre :

Le lapin 221, tétanique, 2.850 gr., masse sanguine présomptive 220, dont la dernière injection d'anatoxine remonte au 3 octobre 1936, et qui a titré 6 U. A. le 20 novembre 1936, titre, cent quatre-vingt-quinze jours après la dernière injection, à la suite de deux saignées suivies de transfusions, $1/20$ U. A. Le 7 mai 1937, deux cent cinquante-deux jours après la dernière injection, il est saigné de 50 cc. et transfusé avec 50 cc. du sang du lapin 292, antitétanique, titrant 1,5 U. A. par cc., on injecte ainsi 75 U. A., antitétaniques au 221, se répartissant dans 170 cc. du sang qui lui reste et leur dilution appréciée par le calcul devait être de 0,44 U. A. par cc. Les taux obtenus par le titrage sont : immédiatement avant la transfusion $1/20$ U. A., dix minutes après, 0,3 U. A.

Le lapin 287, antitétanique, 2.850 gr., masse sanguine présomptive 218, a reçu sa dernière injection d'anatoxine le 28 janvier 1937. Il titrait, huit jours après, 14 U. A. ; le 7 mai 1937, il titrait 0,3 U. A. par cc. Ce jour-là on le saigne de 60 cc. et on le transfuse avec 54 cc. du sang du lapin 320, antitétanique, titrant 4 U. A. par cc. On retrouve un quart d'heure après dans le sang du 287, 1,5 U. A. au lieu de 1,3 U. A. qu'avaient indiqué les calculs de la dilution présomptive.

Le lapin 314, antidiphthérique, a reçu sa dernière injection le 12 avril 1937, son taux d'U. A. s'est élevé à 2,5 U. A., mais le 12 mai 1937, il n'est plus que de 0,1 U. A. par cc. On le saigne de 57 cc. et on le transfuse de 45 cc. avec le sang du lapin 326, antidiphthérique titrant 17 U. A. par cc. Un quart d'heure après, le taux du 314 est de 5 U. A. par cc.

Les titrages des antitoxines passivement injectées ont été effectués un quart d'heure environ après l'injection intravasculaire. Ils donnent des chiffres correspondant à ceux que le calcul faisait prévoir. Le sang des receveurs s'est enrichi d'une proportion égale, aux erreurs d'expérience près, à celle des antitoxines injectées.

Cette constatation ne vaut que pour les premières

heures qui suivent la transfusion, car dans les jours qui suivent, les antitoxines injectées diminuent dans le sang, soit du fait de leur élimination, soit du fait de leur diffusion qui finit, sans doute, par s'installer.

Les antitoxines homologues passivement injectées sont retenues dans le sang intravasculaire et n'en sont éliminées que plus lentement ; au contraire, les antitoxines, injectées passivement à des animaux neutres, très vite s'équilibrent en diffusant entre le sang et le plasma interstitiel.

Donc des animaux neutres et des animaux antérieurement immunisés se comportent différemment vis-à-vis d'une immunisation passive transférée par substitution sanguine.

Chez les animaux neutres, on ne trouve qu'une faible partie (environ 1/10) des antitoxines introduites dans le sang ; chez des animaux anciennement immunisés, on retrouve presque intégralement ces antitoxines.

On comprend par conséquent que, si la greffe était effectuée sur un perfuseur neutre, les antitoxines qui pourraient s'élaborer dans l'organe greffé diffuseraient très rapidement ou tout au moins ne seraient plus titrables après des délais très courts d'un quart d'heure au maximum ; tandis qu'au contraire, si le perfuseur est un ancien immunisé, ces antitoxines persisteront assez longtemps pour que l'on contrôle l'augment consécutif à la perfusion.

DEUXIÈME PARTIE

A. — Greffe de rein

Un rein est enlevé à un animal en augment d'antitoxine. Il est greffé au cou d'un perfuseur, la carotide de celui-ci étant anastomosée avec une canule de Payr à l'artère rénale, la veine rénale avec une autre canule à la veine jugulaire. L'urine s'écoule aussitôt par l'uretère de ce rein perfusé (l'animal donneur de rein n'était pas anesthésié). L'urine s'est écoulée pendant toute la durée de la perfusion ; les antitoxines sanguines du perfuseur ont été titrées avant et après la greffe puis chaque jour tant que le greffon est resté devant.

Lapin 317 (témoin), antitétanique, immunisé du 3 mars au 19 avril 1937, nouvelle injection le 1^{er} novembre 1937.

Lapin 287, antitétanique, immunisé le 19 novembre 1937, dernière injection le 1^{er} novembre 1937 et néphrectomie bilatérale le 4 novembre. Mort le lendemain (30^e heure).

Lapin 328, antitétanique, immunisé du 28 avril au 29 juin 1937. Le 4 novembre 1937, greffé du rein du 287. L'urine coule par une canule urétrale aussitôt après la greffe et pendant quatre jours. L'expérience est arrêtée le 8 novembre. La canule renferme de l'urine, le rein greffé est rose, turgescant, à peine adhérent sur sa face interne. L'animal qui était inanitié meurt le 10 novembre.

1937	<i>Titration</i>		
	Lapin 317 témoin (U. A.)	Lapin 287 néphrectomisé (U. A.)	Lapin 328 greffé (U. A.)
1 ^{er} novembre	0,5	0,1	2,5
4 novembre	0,75	0,1	2
6 novembre		3	
8 novembre	12		1,5

Donc la greffe d'un rein, prélevé sur l'animal dont les antitoxines sont en ascension, à un animal anciennement immunisé ne transfère pas à ce dernier d'augmentation d'antitoxine.

B. — Perfusion de foies.

Des lapins sont préparés par des injections d'antigène et vers le 4^e jour après leur dernière injection de rappel, alors qu'ils sont en augment d'antitoxine on prélève leur foie. Pour cela on dissèque l'artère hépatique, on lie les collatérales gastriques et mésentériques de cette artère, le pédicule gastrique, la veine porte. On pratique, en outre, une dissection de la veine cave inférieure et la ligature de la veine cave supérieure au-dessus des veines sus-hépatiques.

Le foie est alors greffé au cou d'un lapin anciennement immunisé et dont l'immunité est homologue à celle du donneur de foie. On anastomose avec des canules de Payr l'artère carotide du perfuseur à la veine cave inférieure du perfusé de sorte que la circulation du foie greffé s'établit suivant le circuit : artère hépatique, veine sus-hépatique,

veine cave inférieure, veine jugulaire du perfuseur. On estime que la perfusion est efficace lorsque la bile s'écoule du foie perfusé par une canule placée dans le canal cholédoque (1).

Dans ces conditions on a obtenu la perfusion, suivant les expériences, pendant 24 heures, 13 heures, 14 heures, 2 heures, 3 h. 30.

On a titré avant et après la perfusion le taux des antitoxines sanguines du lapin perfuseur. Les résultats obtenus dans ces expériences sont les suivants :

1^o Lapin 342, diphtérique, injection de rappel le 27-11-37, greffe effectuée le 1-12-37 ; taux le jour de l'injection de rappel, 5 U. A. ; le jour de la greffe, 10 U. A. Lapin perfuseur 341, diphtérique, taux avant la perfusion, 1 U. A., perfusion ayant duré 24 heures ; taux après la perfusion, 1 U. A.

2^o Lapin 344, diphtérique, injection de rappel le 13-12-37, greffe effectuée le 17-12-37 ; taux le lendemain de l'injection de rappel, 1,5 ; le jour de la greffe, 6 U. A. Lapin perfuseur 343, perfusion ayant duré 13 heures ; taux avant la perfusion, 1 U. A. ; après la perfusion, 0,8 U. A.

3^o Lapin 340, tétanique, injection de rappel le 6-2-38, greffe effectuée le 9-2-38 ; taux le lendemain de l'injection de rappel, 0,5 ; le jour de la greffe, 1 U. A. Lapin perfuseur 372, perfusion maintenue 14 heures ; taux avant, 0,2 U. A. ; après, 0,2 U. A.

4^o Lapin 391, tétanique, injection de rappel le 12-3-38 ; taux le jour de l'injection de rappel, 0,5 U. A. ; le jour de la greffe, 0,5 U. A. Lapin perfuseur 386, perfusion maintenue 2 heures, puis arrêtée, l'animal perfuseur survit ; taux avant la perfusion, 0,3 U. A. ; après la perfusion, 0,3 U. A. Chaque jour, pendant les cinq jours de la perfusion, 0,3 U. A.

5^o Lapin 361, diphtérique, injection de rappel le 19-3-38, greffe effectuée le 21-3-38 ; taux le jour de l'injection de rappel,

(1) Les détails de l'expérience sont exposés dans une note de H. HERMANN, F. JOURDAN et P. SÉDALLIAN à l'Académie de Médecine et dans la thèse de pharmacie de MARTIN.

0,1 U. A. ; le jour de la greffe, 0,1 U. A. Lapin perfuseur 378, perfusion maintenue trois heures, puis arrêtée, l'animal perfuseur survit ; taux avant la perfusion, 0,1 U. A. ; après la perfusion, 0,1 U. A. Chaque jour ; pendant sept jours après la perfusion, 0,1 U. A.

6° Lapin 404, tétanique, injection de rappel le 25-3-38, greffe effectuée le 28-3-38 ; taux le jour de l'injection de rappel, au-dessous de $1/10$ U. A. ; le jour de la greffe, 0,5 U. A. Lapin perfuseur 390, perfusion maintenue pendant 3 h. 30 ; taux avant la perfusion, moins de $1/10$ U. A. ; après la perfusion, 0,25 U. A., survie pendant quatre jours ; chaque jour, taux de 0,25 U. A.

Ainsi il n'a pas été possible de transférer l'augment d'antitoxine à des animaux anciennement immunisés en faisant passer pendant plusieurs heures le sang de ces animaux à travers le foie de lapin en phase d'augment d'antitoxine.

TROISIÈME PARTIE

GREFFE D'UN TRAIN ANTÉRIEUR OU D'UN TRAIN POSTÉRIEUR

MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL ont réalisé la greffe au cou d'un lapin de tout un ensemble de tissus avec la peau, les phanères, les muscles, les os, le tissu conjonctif, le tissu nerveux et les vaisseaux d'un train postérieur tout d'abord, puis d'un train antérieur dans d'autres expériences.

A. — Conduite générale des expériences.

Le lapin destiné à être donneur de pattes est un animal anciennement immunisé auquel on fait une injection de rappel. Celle-ci doit augmenter les antitoxines du 4^e au 6^e jour jusque vers le 13^e jour (phase d'augment). Après ce délai, les antitoxines décroissent (phase de décrement). Ce lapin est utilisé soit dans la seconde phase (animaux témoins), soit dans la première. Dans ce dernier cas, il l'est vers le 5^e jour après l'injection de rappel, délai qui permet d'une manière générale l'appréciation de

l'ascension antitoxique dans des prélèvements faits de quatre heures en quatre heures.

Le lapin destiné à servir à la greffe, « le perfuseur », est un ancien immunisé mais qui n'a pas reçu d'injection de rappel. Il ne peut spontanément augmenter ses antitoxines sériques.

L'opération est conduite selon le plan suivant qui concerne les greffes du train postérieur, le plus souvent réalisées :

1° Dissection des vaisseaux abdominaux, aorte et veine cave du donneur de pattes. Ligature du rectum et section de l'intestin. Ligature et section de l'artère sigmoïdienne et des branches aortiques ou des vaisseaux allant aux muscles ou à la paroi dorso-lombaire.

2° Section de l'aorte et de la veine cave inférieure.

3° Section circulaire de la peau au niveau de la base du thorax. Mise en place d'un écraseur de Chassaignac sous le tronc. Section du tronc à la hauteur des vertèbres lombaires. Introduction de cire dans le rachis pour éviter les hémorragies par le canal lors de la perfusion.

On a alors isolé le train postérieur de l'animal : son poids oscille entre 500 et 800 grammes.

4° Le perfuseur a ses vaisseaux du cou préparés. Une canule de Payr est placée dans la carotide pour permettre l'anastomose de cette artère avec l'aorte du train postérieur destiné à être greffé. Une autre canule sert à l'anastomose jugulo-cave.

La perfusion est rétablie. L'anémie des pattes greffées dure de dix-neuf à vingt-cinq minutes. L'opération, dans son ensemble, dure une demi-heure. La perfusion a duré, dans les expériences, de quatre heures trente à vingt-neuf heures.

Il a été réalisé plusieurs expériences de cet ordre sur lesquelles deux ont complètement échoué (expériences 5 et 6) en raison, les deux fois, d'hémorragies par le rachis. L'expérience 16 n'a duré que deux heures quinze, car le perfuseur a rompu ses vaisseaux en s'agitant. Une seule fois (expérience 15), la perfusion qui a duré assez longtemps, s'est arrêtée spontanément entre la 8^e et la 20^e heure, pendant la nuit, du fait de thrombose vasculaire ; les pattes greffées ont été retrouvées en rigidité cadavérique tandis que le perfuseur vivait.

Dans ces deux dernières expériences, les titrages ont été imprécis. Il s'agissait de lapins antidiphthériques chez lesquels le titrage exige plus de sérums que pour les lapins tétaniques. La gamme des titres antitoxiques recherchés a été insuffisante.

Toutes les autres expériences ont donné pleine satisfaction et la perfusion a été correcte du début à la fin. Elles ont été, soit interrompues volontairement et souvent le perfuseur a pu vivre plusieurs jours, soit interrompues par la mort du perfuseur après des délais jugés, cependant, suffisants. Cette mort s'est produite, le plus souvent, par asphyxie. Plusieurs expériences ont pu être retenues comme valables.

Dans les trois à quatre minutes qui suivent le réta-

blissement de la circulation dans les pattes greffées, on voit apparaître dans celles-ci de petites trémulations musculaires et des mouvements de la queue. Puis, après quinze à vingt minutes, on peut provoquer des mouvements réflexes dans ces pattes : réflexe au pincement de la queue qui paraît un réflexe de défense d'automatisme médullaire, absent chez le lapin normal, réflexe anal, réflexe tendineux. Ces réflexes persistent tant que la circulation est correcte. Lorsqu'on interrompt celle-ci, il survient au bout de deux à cinq minutes des contractions spontanées dues à l'anémie du fragment de moelle lombaire et de cône inclus dans le greffon. Tous ces tests jugent de la correction de l'état circulatoire des pattes greffées pendant l'expérience.

Les antitoxines du donneur de pattes sont titrées sur le sang recueilli au moment de la section de l'aorte. Celles du perfuseur sont titrées sur des prélèvements pratiqués immédiatement avant l'anastomose carotido-aortique (sang carotidien), dans les quinze à trente minutes qui suivent l'établissement d'une circulation normale dans les pattes greffées (sang prélevé soit à l'oreille, soit à l'artère fémorale), puis dans la suite, pendant la perfusion et à la fin de celle-ci. Les titrages destinés à déceler de minimes différences sont faits comparativement entre tous les échantillons de sérum minutieusement décantés et centrifugés.

Le détail des expériences est dans les protocoles que nous reproduisons. Le tableau récapitulatif destiné à schématiser les résultats de ces auteurs com-

porte une appréciation des taux relevés. Cette appréciation, pour de si petites valeurs antitoxiques, a nécessairement une part d'arbitraire. Sur les tableaux de titrages, on pourra suivre plus exactement le sort des cobayes inoculés avec les mélanges T A. La notation I marque le délai d'apparition des contractions tétaniques, par OEd., celui de l'œdème diphtérique local par + le délai de survie. Ainsi, en tenant compte des deux tests du titrage : apparition des signes locaux d'intoxication et délai de survie, on jugera mieux des différences que ces auteurs ont interprétées.

Il est bien entendu que tous les titrages sont faits pour une même expérience, le même jour, pour chaque échantillon recueilli, avec le même lot de cobayes de 250 à 300 grammes, la même toxine étalon titrée ; des titrages préalables ayant naturellement permis de fixer le taux exact de l'un des échantillons de chaque série.

B. — Protocoles expérimentaux.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

13 juin 1938 :

Donneur de pattes : 428 tétanique. Injection de rappel le 9 juin 1938, patte postérieure droite : 30 cc. TT 10.

Le 13 juin 1938, 5^e jour après l'injection de rappel, le sérum titre 1 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur 418 :

11 h. 40, anastomose.

Poids du train perfusé : 450 gr.

Titrages.

Prélèvement du 418, du 13 juin 1938, à 11 h. 56 : 16' après anastomose.

0,08 : I. 12 h. + 4 jours.

0,1 : I. 12 h. + 4 jours.

0,2 : I. 12 h. + 36 h.

0,4 : I. 12 h. + 36 h.

Prélèvement du 418, le 13 juin 1938, à 17 h. 48, 6 h. 7' après l'établissement de la perfusion.

0,08 : I. lég. 36 h.

0,1 : I. 36 h.

0,2 : I. 12 h. + 4 jours.

0,4 : I. 12 h. + 36 h.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

20 juin 1938 :

Donneur de pattes : 443 diphtérique. Injection de rappel le 17 juin 1938, 30 cc. TD 9, patte postérieure droite.

Le 20 juin 1938, 4^e jour après l'injection de rappel à 11 h. 46, prélèvement de sang ; sérum titre : 1 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 419.

12 h. 15, anastomose.

Poids du train perfusé : 755 gr.

Titrages.

439, prélèvement à 12 h. 30, 15'' après l'anastomose.

1 survit.

1,5 survit.

2 œdème 18 h. + 2 jours 1/2.

439/5, prélèvement du 20 juin 1938, à 16 h. 23, 4 h. 11 après l'anastomose.

0,8 survit.

1 —

1,5 —

2 —

439/6, prélèvement du 22 juin 1938.

0,8 survit.

1 —

1,5 —

2 + 3 jours.

TROISIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

30 juin 1938 :

Donneur de pattes : 384 tétanique. Injection de rappel, le 26 juin 1938 : 30 cc. TT 9, à pattes postérieures.

Le 30 juin 1938, 5^e jour après l'injection de rappel, le sérum titre : 5 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 444.

11 h. 42, anastomose artérielle.

Poids du train perfusé : 635 gr.

Titrages.

Prélèvement du 444 à 11 h. 55, le 30 juin 1938 (6' après l'établissement de la perfusion).

0,4 : I. lég. 30 h.

0,6 : I. 24 + 3 jours.

0,8 : I. 24 + 48 h.

1 : I. 24 + 48 h.

1,2 : I. 24 + 48 h.

1,4 : I. 24 + 48 h.

444, à 17 h. 30, le 30 juin 1938 (6 h. 12 après l'établissement de la perfusion).

0,4 survit.

0,6 —

0,8 : I. 24 + 4 jours.

1 : I. 24 + 3 jours.

1,2 : I. 24 + 3 jours.

1,4 : I. 24 + 36 h.

1,6 : I. 24 + 48 h.

444, le 1^{er} juillet.

0,2 survit.

0,4 : I. 24.

0,6 : I. 24 + 3 jours.

1 : I. 24 + 48 h.

1,2 : I. 24 + 48 h.

1,6 : I. 24 + 48 h.

444, le 2 juillet, à 10 h.

0,2 survit.

0,4 —

0,6 : I. 24 + 4 jours.

1 : I. 24 + 48 h.

1,2 : I. 24 + 48 h.

1,6 : I. 24 + 48 h.

QUATRIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

1^{er} juillet 1938 :

Donneur de pattes : 414 tétanique. Injection de rappel, le 27 juin 1938 : 30 cc. TT 10, patte antérieure droite.

Le 1^{er} juillet 1938, 5^e jour après l'injection de rappel, le sérum titre : 2 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 456.

10 h. 37, établissement de la perfusion.

15 h., beaux réflexes de la queue. Poids train perfusé : 665 gr.

Titrages.

456, 10'' après la greffe.

0,1 : I. 24 + 9 jours.

0,15 : I. 24 + 4 jours.

0,20 : I. 24 + 2 jours 1/2.

0,25 : I. 24 + 36 h.

0,30 : I. 24 + 36 h.

0,35 : I. 24 + 36 h.

0,40 : I. 24 + 46 h.

456, 4 h. 30 après la greffe.

0,05

0,1 : I. très lég. 3 jours.

0,15 : I. 36 h.

0,20 : I. 36 h. lég. + 8 jours.

0,25 : I. 24 + 4 jours.

0,30 : I. 24 + 3 jours.

0,35 : I. 24 + 3 jours.

0,40 : I. 24 + 48 h.

0,45 : I. 24 + 36 h.

456, le 4 juillet, 3 jours après l'arrêt de la perfusion.

0,1 : I. 24 + 5 jours.

0,2 : I. 24 + 2 jours 1/2.

0,3 : I. 24 + 48 h.

0,4 : I. 24 + 48 h.

0,45 : I. 24 + 36 h.

456, le 12 juillet.

0,1 : I. 24 + 3 jours.

0,15 : I. 24 + 3 jours.

0,2 : I. 34 + 36 h.

0,25 : I. 24 + 36 h.

0,30 : I. 24 + 36 h.

0,35 : I. 24 + 36 h.

0,40 : I. 24 + 36 h.

Deuxième série de titrages.

456, avant l'établissement de la perfusion, à 10 h. 30, le 1^{er} juillet.

0,1 : I. 24 + 3 jours.

0,2 : I. 24 + 36 h.

456, prélèvement, 4 h. 1/2 après la greffe.

0,05.

0,1.

0,15 : I. 48 h. lég.

0,20 : I. 24 lég. + 6 jours.

0,25 : I. 24 + 3 jours.

0,30 : I. 24 + 3 jours.

0,35 : I. 24 + 3 jours.

SEPTIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

3 octobre 1938 :

Donneur de jattes : 470 tétanique. Injection de rappel, le 8 septembre 1938, 30 cc. à pattes antérieures.

Le 3 octobre, 25 jours après l'injection de rappel, le sérum titre : 0,6 U. A., par centimètre cube.

Perfuseur : 472.

10 h. 50, circulation rétablie.

Poids du train perfusé : 732 gr.

Titrages.

Prélèvement immédiatement avant la perfusion.

0,1 : I. très lég. 48 h.

0,2 : I. 24 + 3 jours.

0,3 : I. 24 + 40 h.

0,4 : I. 24 + 24 h.

Prélèvement du 1^{er} octobre 1938, à 11 h. 5, 15' après l'établissement de la perfusion.

0,1 : I. lég. 3 jours.

0,2 : I. lég. 24 + 5 jours.

0,3 : I. 24 + 40 h.

0,4 : I. 24 + 40 h.

Prélèvement du 1^{er} octobre 1938, à la fin de la perfusion, 16 h. 55. Durée de la perfusion : 5 h. 5".

0,1 : I. lég. 3 jours.

0,2 : I. lég. 24 + 4 jours.

0,3 : I. 24 + 48 h.

0,4 : I. 24 + 40 h.

Prélèvement du 5 octobre, 4 jours après la perfusion.

0,1 : I. 48 h.

0,2 : I. 24 + 3 jours.

0,3 : I. 24 + 40 h.

0,4 : I. 24 + 40 h.

HUITIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

3 octobre 1939 :

Donneur de pattes : 477 tétanique. Injection de rappel, le 20 septembre 1938, 30 cc. à pattes postérieures.

Le 3 octobre, 5^e jour après l'injection de rappel, le sérum titre : 2,5 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 472.

11 h. 53, circulation rétablie.

Poids du train perfusé : 787 gr.

Titrages.

392, sang prélevé à 11 h. 42, avant l'anastomose.

0,2 : I. 48.

0,3 : I. 24 + 4 jours.

0,5 : I. 24 + 40 h.

0,7 : I. 24 + 40 h.

392, sang prélevé à 12 h. 15. 22 ' après l'anastomose.

0,3 : I. 48 h.

0,4 : I. 24 + 4 jours.

0,5 : I. 24 + 3 jours.

0,6 : I. 24 + 40 h.

0,7 : I. 24 + 40 h.

0,8 : I. 24 + 40 h.

392, sang prélevé à 17 h. 10, à l'arrêt de la perfusion qui a duré 5 h. 17.

0,3 survit.

0,4 : I. très lég. 3 jours.

0,5 : I. 24 h.

0,6 : I. 24 + 3 jours.

0,7 : I. 24 + 3 jours.

0,8 : I. 24 + 2 jours 1/2.

0,9 : I. 24 + 48 h.

1 : I. 24 + 48 h.

392, sang prélevé le 5 octobre, 2 jours après la perfusion.

0,2 : I. 24 + 48 h.

0,3 : I. 24 + 40 h.

0,5 : I. 24 + 40 h.

NEUVIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

11 octobre 1938 :

Donneur de pattes : 477 tétanique. Injection de rappel, le 8 septembre 1938, 30 cc. à pattes antérieures.

Le 11 octobre, 33 jours après l'injection de rappel, le sérum titre : 0,3 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 476.

10 h. 55, circulation rétablie.

Poids du train perfusé : 675 gr.

Titrages.

476, avant l'anastomose, prélèvement à 10 h. 40.

0,05.

0,08 : I. 48 h.

0,1 : I. 20 lég.

0,2 : I. 20 + 3 jours.

0,3 : I. 20 + 48 h.

0,4 : I. 20 + 48 h.

476, 35" après l'anastomose, prélèvement de 11 h. 15.

0,05 : I. 48 h.

0,08 : I. 24 h.

0,1 : I. 20 + 4 jours.

0,2 : I. 20 + 3 jours.

0,3 : I. 20 + 48 h.

0,4 : I. 20 + 48 h.

476, sang recueilli à l'oreille, entre 12 h. 30 et 14 h. 30. 3 h. après l'anastomose.

0,05 : I. lég. 3 jours.

0,08 : I. 48 h.

0,1 : I. 24 + 4 jours.

0,2 : I. 20 + 3 jours.

0,3 : I. 20 + 48 h.

0,4 : I. 20 + 48 h.

476, sang recueilli à l'oreille entre 15 h. et 16 h, 5 heures après l'anastomose.

0,08 : I. 24 lég.

0,2 : I. 20 + 3 jours.

0,4 : I. 20 + 48 h.

476, sang recueilli à la carotide à l'arrêt de la perfusion, à 16 h. 45, 5 h. 50 après l'anastomose.

0,05.

0,08 : I. 48 h.

0,1 : I. 20 + 4 jours.

0,2 : I. 20 + 3 jours.

0,3 : I. 20 + 48 h.

0,4 : I. 20 + 48 h.

DIXIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

11 octobre 1938 :

Donneur de pattes : 467 tétanique. Injection de rappel, le 7 octobre 1938, 30 cc. à pattes antérieures.

Le 11 octobre 1938, matin du 5^e jour, le sérum titre : 0,4 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 494.

12 h. 8 circulation rétablie.

17 h., mort de l'animal.

Poids du train perfusé : 645 gr.

Titrages.

Prélèvement de sang à 11 h. 55 (avant l'anastomose).

0,3 : I. lég. 48 h. + 7 jours.

0,4 : I. 48 h. + 6 jours.

0,5 : I. 24 + 3 jours.

0,6 : I. 24 + 3 jours.

0,7 : I. 15 + 48 h.

0,8 : I. 15 + 48 h.

Prélèvement du 11 octobre 1938, à 12 h. 25 (après l'anastomose).

0,4 : I. lég. 24 + 5 jours.

0,5 : I. lég. 24 + 5 jours.

0,6 : I. 24 + 4 jours.

0,7 : I. 15 + 3 jours.

0,8 : I. 15 + 48 h.

Prélèvement à 17 h., le 11 octobre 1938 (5 h. après l'anastomose).

0,4: I. 48 + 5 jours.

0,5: I. lég. 24 + 5 jours.

0,6: I. 24 + 3 jours.

0,7: I. 24 + 3 jours.

0,8: I. 24 + 3 jours.

Prélèvement à 19 h. 20 (7 h. après anastomose).

0,4: I. lég. + 4 jours.

0,5: I. 48 + 5 jours.

0,6: I. 24 + 3 jours.

0,7: I. 15 + 3 jours.

0,8: I. 15 + 3 jours.

Prélèvement, le 12 octobre 1938, à 10 h. (22 h. après l'anastomose.).

0,3.

0,4: I. 3 jours.

0,5: I. lég. 24 + 3 jours.

0,6: I. 24 + 3 jours.

0,7: I. 24 + 3 jours.

0,8: I. 24 + 3 jours.

Prélèvement, le 12 octobre, à 17 h. (fin de la perfusion qui a duré 29 h.).

0,3.

0,4: I. 3 jours.

0,5: I. 48 h. + 6 jours.

0,6: I. 24 + 4 jours.

0,7: I. 24 + 3 jours.

0,8: I. 24 + 3 jours.

ONZIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

18 octobre 1938 :

Donneur de pattes : 397 diphtérique. Injection de rappel, le 29 septembre 1938, 30 cc. aux pattes postérieures.

Le 18 octobre 1938 : 20 jours après l'injection de rappel, le sérum titre : 8 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 487.

10 h. 21, anastomose.

10 h. 30, circulation rétablie.

Poids du train perfusé : 530 gr.

Titrages.

Taux recherchés	Prélèvement de 10 h. 20 avant l'anastomose	Prélèvement de 10 h. 45, 11 h. 20 à 35 minutes après l'anastomose	Prélèvement à 16 h. à fin de perfusion, qui a duré 5 h. 35
2,2		Pas d'œdème survit.	
2,5	Œd. 48 h., survit	Pas d'œdème survit.	Œd. 48 h., survit
2,8	Œd. 24 h. + 5 j.	Œd. 3 j., survit.	Œd. 48 h. + 6 j.
3,1	Œd. 24 h. + 48 h.	Œd. 48 h. + 3 j.	Œd. 48 h. + 3 j.
3,4	Œd. 24 h. + 48 h.	Œd. 24 h. + 3 j.	Œd. 24 h. + 3 j.
3,7	Œd. 24 h. + 48 h.	Œd. 24 h. + 48 h.	Œd. 24 h. + 48 h.

DOUZIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

18 octobre 1938 :

Donneur de pattes : 480 diphtérique. Injection de rappel, le 15 octobre 1938, 30 cc. à pattes postérieures.

Le 18 octobre 1938, matin du 4^e jour après l'injection de rappel, le sérum titre : 2,5 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 486.

11 h. 29, circulation rétablie.

Poids du train perfusé : 550 gr.

Titrages.

Heures de prélèvement.

Taux anti-toxique recherché avec L + de toxine	12 h. 21 le 18-10-38 avant l'anastomose	11 h. 42 le 18-10-38 13 h. après anastomose	16 h. 15 le 18-10-38 4 h. 46 après anastomose	19 h. 30 le 18-10-38 7 h. 31 après anastomose	9 h. 10 le 19-10-38 arrêt de perfusion qui a duré 21 h. 40
I. U. A.	Ced. 26 h. survit	Ced. 24 h. survit	Ced. 36 lég. survit	Ced. 48 h. survit.	Pas d'Ced. survit.
1,25 U. A.	Ced. 24 h. survit	Od. 24 h. survit	Ced. 24 moy. survit	Ced. 48 h. survit	Ced. 3 j. lég. survit
1,6	Ced. 24 h. + 48	Ced. 24 h. + 4 j.	Ced. 24 + 3 j.	Ced. 24 + 3 j.	Ced. 24 survit
1,9	Ced. 24 h. + 48	Ced. 24 h. + 4 j.	Ced. 24 + 3 j.	Ced. 24 + 3 j.	Ced. 24 - 4 j.
2,2	Ced. 24 h. + 48	Ced. 24 h. + 3 j.	Ced. 24 + 48 h.	Ced. 24 + 48	Ced. 24 + 3 j.
2,5	Ced. 24 h. + 48	Ced. 24 h. + 48	Ced. 24 + 48 h.	Ced. 24 + 48	Ced. 24 + 48 h.
2,8	Ced. 24 h. + 48	Ced. 24 h. + 48	Ced. 24 + 30 h.	Ced. 24 + 30	Ced. 24 + 48 h.
3,2	Ced. 24 h. + 48	Ced. 24 h. + 30	Ced. 24 + 48 h.	Ced. 24 + 48	Ced. 24 + 48 h.

TREIZIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

25 octobre 1938 :

Donneur de pattes : 474 tétanique. Injection de rappel, le 12 octobre 1938, à pattes antérieures.

Le 25 octobre 1939, 13^e jour après l'injection de rappel, le sérum titre : 2 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 473.

Poids du train perfusé : 410 gr.

Titrages.

Taux recherchés	Avant l'anasto- mose, prélèvement de 10 h. 30	Prélèvement de 12 h. le 25-10-38	Prélèvement de 17 h. 40 25-10-38	Prélèvement de 11 h 30 26-10-38
0,3				
0,4	I. 3 j.			
0,5	I. 24 + 3 j.			
0,6	I. 24 + 3 j.	I. 3 j.	I. 3 j.	I. 48.
0,7	I. 24 + 3 j.	I. 48 h.	I. 48 h.	I. 48 h.
0,8	I. 24 + 3 j.	I. 48 + 4 j.	I. 30 + 4 j.	I. 24 + 4 j.
0,9	I. 24 + 48 h.	I. 30 + 3 j.	I. 30 + 3 j.	I. 24 + 3 j. $\frac{1}{2}$

QUATORZIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A 6 PATTES

25 octobre 1938 :

Donneur de pattes : 471 tétanique. Injection de rappel, le 22 octobre 1938, 30 cc. TT 11 à pattes antérieures.

Le sérum titre : 4 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 500.

Poids du train perfusé : 690 gr.

Titrages.

Taux recherchés	Prélèvement de 11 h. 25 avant l'anastomose	Prélèvement de 11 h. 52 après l'anastomose	Prélèvement de 17 h. 31
0,5			
0,6	I. 3 j.		
0,7	I. 3 j.		
0,8	I. 3 j.		
0,9	I. 48 h.	I. lég. 3 j.	
1	I. 30 + 4 j.	I. 48 h.	
1,1	I. 24 + 4 j.	I. 24 + 4 j.	I. lég. + 30 h.
1,2	I. 24 + 3 j.	I. 24 + 4 j.	I. lég. 24 + 3 j.

QUINZIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

3 novembre 1938 :

Donneur de pattes : 513 diphtérique. Injection de rappel, le 29 octobre 1938, 30 cc TD 9, pattes antérieures.

Le 6^e jour après l'injection de rappel, le sérum titre : 3 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 448.

10 h. 55, anastomose artérielle.

Poids du train perfusé : 760 gr.

Titrage du 488.

Titrage défectueux en raison de la faible quantité de sang recueilli à chaque prélèvement et ayant obligé à diviser la dose L + par 5.

Taux recherchés	Prélèvement de 10 h. 53 avant l'anastomose	Prélèvement de 11 h. 28 après l'anastomose	Prélèvement de 18 h. 45	Prélèvement du 4-11-38 à 10 h., la perfusion ayant été arrêtée entre 19 h. le 3-11 et 10 h. le 4-11-38
0,5		non cherché		non cherché.
0,6	Œd. 3 j. ½			
0,7				Œd. 3 j.
0,8	Œd. 36 h. lég.	Œd. 36 h.		Œd. 3 j. lég.
0,9		Œd. lég. 18 h.	Œd. 48 h.	Œd. lég. 36 h.
1	Œd. 18 h. + 3 j.	non cherché.	Œd. 20 h.	Œd. 20 h.
1,1	Œd. 18 h. + 3 j.	Œd. 18 h.	Œd. 18 h.	Œd. 18 h.
1,2	Œd. 18 h. + 3 j.	non cherché.	Œd. 18 h.	Œd. 20 h. + 3 j.

SEIZIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A SIX PATTES.

3 novembre 1938 :

Donneur de pattes : 492 diphtérique. Injection de rappel, le 13 octobre 1938, 30 cc. TD 9, pattes antérieures.

Le 3 novembre 1938, 24^e jour après l'injection de rappel, le sérum titre : 3 U. A.

Perfuseur : 515.

Poids du train perfusé : 770.

Titrage du 515.

Titrage défectueux en raison de la faible quantité de sang recueillie à chaque prélèvement et ayant obligé à diviser la dose L+ par 5.

Taux recherchés	Prélèvement de 12 h. avant l'anastomose	Prélèvement de 12 h. 30 après l'anastomose	Prélèvement de 14 h. 30
0,5			
0,6	Œd. lég. 36 h. net 5 j.		
0,7	Œd. très lég. 3 j. $\frac{1}{2}$		Œd. lég. 3 j. $\frac{1}{2}$
0,8	Œd. 36 h.	Œd. 3 j.	Œd. lég. 36 h.
0,9	Œd. 18 h. lég.	Œd. 36 h.	Œd. 36 h.
1	Œd. 18 h. + 3 j.	Œd. 36 h.	Œd. 36 h.
1,1	Œd. 18 h. + 3 j.	Œd. 36 h.	Œd. 36 h.
1,2	non cherché.	non cherché	Œd. 18 h.

DIX-SEPTIÈME EXPÉRIENCE DE LAPIN A DEUX TÊTES (1).

Donneur de tête : 509 tétanique. Injection de rappel, le 3 novembre 1938 : 30 cc. TT 11, à pattes postérieures.

Le 8 novembre, sérum titre : 4 U. A. par centimètre cube.

Perfuseur : 478 tétanique.

Poids du train perfusé : 650 gr.

Titration du 478.

Taux recherchés	Prélèvement de 10 h. 40 avant l'anastomose	Prélèvement de 11 h. 23 après l'anastomose	Prélèvement de 17 h. fin de perfusion
0,1	non recherché		
0,2	I. 12 + 24 h.	I. 3 j.	
0,3	I. 12 + 24 h.	I. 24 + 4 j.	I. 3 j.
0,4	I. 12 + 24 h.	I. 24 + 3 j.	I. lég. 36 h. + 4 j. ½
0,5	I. 12 + 24 h.	I. 24 + 3 j.	I. 36 + 3 j.
0,6	I. 12 + 24 h.	I. 12 + 48 h.	I. 12 lég. + 3 j.
0,7	I. 12 + 24 h.	I. 24 + 36 h.	I. 12 lég. + 3 j.

(1) L'apparition des réflexes dans la tête greffée, l'ordre chronologique de leurs manifestations, l'anémie prolongée des centres nerveux greffés, ont constitué autant de constatations qui ont fait l'objet d'études et de publications d'ordre purement physiologique de la part de MM. SÉDALLIAN, HERMANN et JOURDAN.

TABLEAU

N° de l'expérience et nature de l'immunité recherchée	DATE de l'expérience	JOURS écoulés ent. l'inject. de rappel du donneur de pattes et la greffe	LIEU où a été pratiquée l'injection de rappel du donneur de pattes	DUREE totale de perfusion	POIDS du train postérieur perfusé	TAUX du donneur de pattes (le jour de la greffe)
1 Tétanique . . .	12 juin 38.	5 jours	pattes postérieures	6 h. 7	450 gr.	1 U. A.
2 Diphtérique . .	20 juin 38	4 jours	pattes postérieures	4 h. 11	735 gr.	1 U. A.
3 Tétanique . . .	30 juin 38	5 jours	pattes postérieures	6 h. 12	635 gr.	5 U. A.
4 Tétanique . . .	1 juil. 38	5 jours	pattes antérieures	4 h. 30	665 gr.	2 U. A.
5° et 6° expériences : Echecs dans l'établissement de la perfusion.						
7 Tétanique . . .	3 oct. 38	25 jours	pattes antérieures	5 h. 5	732 gr.	0,6 U. A.
8 Tétanique . . .	3 oct. 38	5 jours	pattes postérieures	5 h. 17	787 gr.	2,5 U. A.
9 Tétanique . . .	11 oct. 38	33 jours	pattes antérieures	5 h. 50	675 gr.	0,3 U. A.
10 Tétanique . . .	11 oct. 38	5 jours	pattes antérieures	29 h.	645 gr.	0,4 U. A.
11 Diphtérique . .	18 oct. 38	20 jours	pattes postérieures	5 h. 35	530 gr.	8 U. A.
12 Diphtérique . .	18 oct. 38	4 jours	pattes postérieures	21 h. 40	550 gr.	2,5 U. A.
13 Tétanique . . .	25 oct. 38	13 jours	pattes antérieures	25 h.	410 gr.	2 U. A.
14 Tétanique . . .	25 oct. 38	4 jours	pattes antérieures	6 h.	690 gr.	4 U. A.
15 Diphtérique . .	3 nov. 38	6 jours	pattes antérieures	7 h. (au moins	760 gr.	3 U. A.
16 Diphtérique . .	3 nov. 38	26 jours	pattes antérieures	2 h. 24	770 gr.	3 U. A.
17 Tétanique . . .	8 nov. 38	6 jours	pattes postérieures	6 h. 10	650 gr.	4 U. A.
18 Tétanique . . .	Perfusion n'a pas réussi					
19 Tétanique . . .	29 nov. 38	70 jours	pattes antérieures	4 h. 7	450 gr.	0,5

SCAPITULATIF

TAUX de départ du perfu- seur (le jour de la greffe)	TAUX du perfu- seur dans les 30 pre- mières mi- nutes qui suivent l'établissement de la perfusion	TAUX successifs relevés pendant et à la fin de la perfusion		TAUX successifs relevés chez le perfu- seur dans les jours qui suivent l'arrêt de la perfusion		AUGMENT total compté de 30' après la greffe à fin de perfusion	OBSERVATIONS
		Nombre d'heures écoulées à partir de l'établissement de la perfusion	valeur obtenue	nombre de jours	valeurs obtenues		
non recherché	0,08 U. A.	6 h. 7	0,2 U. A.	non recherchés		0,12 U. A.	
non recherché	1,5 U. A.	4 h. 11	2 U. A.	48 h.	1,5 U. A.	0,5 U. A.	
non recherché	0,6 U. A.	6 h. 12	0,8	24 h.	0,6	0,2 U. A.	
				48 h.	0,6		
0,1 U. A.	0,15	4 h. 30	0,25	3 jours	0,15	0,15 U. A.	
				12 jours	0,1		
0,2 U. A.	0,2	5 h. 5	0,2	4 jours	0,2	nul	
0,3 U. A.	0,4	5 h. 17	0,6	48 h.	0,15	0,3 U. A.	
0,2 U. A.	0,15	3 h.	0,15	non recherchés		nul	
		5 h.	0,15				
		5 h. 50	0,15				
0,4 U. A.	0,4	5 h.	0,4	non recherchés		0,2 U. A.	Augment ne com- mence que 22 h. après l'établissement de la perfusion.
		7 h.	0,4				
		22 h.	0,5				
		29 h.	0,6				
3 U. A.	3,1	5 h. 35	3 U. A.	non recherchés		nul	
1,25	1,6	4 h. 46	1,6	non recherchés		0,3 U. A.	L'augment ne com- mence que 7 h. 31 après anastomose.
		7 h. 31	1,6				
		21 h. 40	1,9				
0,6	0,8	7 h. 3	0,8	non recherchés		nul	
		25 h.	0,8				
1 U. A.	1,1	6 h.	1,2	non recherchés		0,1 U. A.	
1 U. A.	non précisé	7 h. au moins	non précisé	Titrage défectueux. Se rapporter à son détail. Ne peut s'apprécier que par l'œdème local. Perfusion interrompue spontanément par thrombose entre 19 h. et 10 h. le lendemain. A ce moment baisse par rapport au taux de la veille.			
1 U. A.	Se rapporter au titrage détaillé qui se juge par l'œdème local ; les doses limites n'ayant pas été obtenues.						
0,1 envir.	0,4	6 h. 10	0,5	non recherchés		0,1 U. A.	le train greffé étant le train antérieur.
0,05	0,07	3 h.	0,05	non recherchés		nul	

C. — Discussion des résultats.

a) AUGMENT PRÉCOCE CHEZ LE PERFUSEUR DÙ AU SANG RESTANT DANS LES PATTES AVANT LA GREFFE.

On peut lire sur ces protocoles et sur le tableau récapitulatif qu'il y a immédiatement après l'établissement de la perfusion dans les trente minutes qui suivent celle-ci, élévation du taux antitoxique du sang du perfuseur ; ceci lorsque la différence entre le taux du donneur de pattes et celui du perfuseur est assez grande et lorsque le taux originel du perfuseur est très faible. Cet augment est un augment précoce. Il se juge dans les titrages faits comparativement chez le perfuseur avant la perfusion et vingt à trente minutes après celle-ci. Il n'est point proportionnel à la quantité de sang qu'on pourrait présumer rester dans les pattes, car il s'écoule une plus ou moins grande partie de ce sang par la veine cave largement ouverte, soit pendant les préparatifs de l'anastomose, soit au moment où l'anastomose artérielle étant établie, on éprouve la perméabilité des vaisseaux avant d'entreprendre l'anastomose veineuse. Cet augment des premières minutes ne s'observe plus lorsque le donneur a un taux originellement bas, à peine différent de celui du perfuseur (expériences 9 et 10).

b) ABSENCE D'AUGMENT TARDIF CHEZ LE PERFUSEUR,
LORSQUE LE DONNEUR N'EST PAS LUI-MÊME EN
AUGMENT.

Lorsqu'on a effectué la perfusion des pattes d'animaux ayant reçu leur injection de rappel depuis assez longtemps (expériences 7, 9, 11, 13) le sérum du perfuseur a gardé la même valeur, dix minutes après la perfusion jusqu'à la fin. Dans l'expérience 13, où le donneur de pattes était injecté depuis longtemps et où la perfusion dura vingt-cinq heures, le taux du perfuseur ne s'est modifié que dans le sens d'une baisse. Aussi aucun augment tardif ne s'observe chez le perfuseur lorsque celui-ci a été greffé avec des pattes d'animaux qui n'étaient pas en augment d'antitoxine.

c) AUGMENT DES ANTITOXINES DU PERFUSEUR LORSQUE
LES PATTES GREFFÉES VENAIENT D'UN ANIMAL EN
AUGMENT D'ANTITOXINE.

L'augment tardif d'antitoxine chez les perfuseurs n'a été observé que lorsque ceux-ci ont reçu en greffe des pattes provenant d'animaux notoirement en augment d'antitoxine. Ceci a été observé dans les expériences 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 14, 17. Dans tous ces cas, les modifications des antitoxines sont faites dans le même sens. Dans les expériences 10 (durée, 29 heures) et 12 (durée, 21 h. 40), l'augment ne s'est produit qu'à la fin de la perfusion. Pendant

plusieurs heures le taux du perfuseur est resté identique et même, comme cela est noté dans le titrage de l'expérience 12, il y a eu, après l'augment des premières minutes, due à l'injection passive du sang des pattes, une baisse légère du taux du perfuseur et une ascension tardive entre la 7^e et la 20^e heure. Ainsi l'animal donneur de pattes, opéré le 4^e jour de l'injection de rappel, n'a fait son ascension que le 5^e alors que seules ses pattes arrivaient au greffon irrigué.

Donc, lorsqu'il s'agit d'un donneur de pattes dont l'injection de rappel est récente, les pattes greffées transfusent des antitoxines qui augmentent continuellement jusqu'à la fin de la perfusion le taux antitoxique du perfuseur. Lorsqu'il s'agit d'un donneur de pattes dont l'injection de rappel est ancienne, le perfuseur n'augmente plus ses antitoxines après, au plus, les trente premières minutes qui suivent l'établissement de la perfusion. Il perd d'ailleurs une partie de celles que le sang des pattes lui avait momentanément transmises si la perfusion dure assez longtemps.

Les antitoxines dont le perfuseur s'est enrichi pendant le cours de la perfusion ne tiennent pas à des pro-antitoxines qu'aurait recelées le sang restant dans les pattes greffées et qui auraient poursuivi leur transformation dans l'organisme du perfuseur où elles auraient été entraînées. Nous avons déjà répondu à cette objection dans le chapitre « La formation des antitoxines est-elle sanguine ? » (p. 31).

d) L'AUGMENT TARDIF SE PRODUIT MÊME LORSQUE L'INJECTION DE RAPPEL A ÉTÉ FAITE DANS DES TISSUS AUTRES QUE CEUX QUI ONT ÉTÉ GREFFÉS.

L'augment du perfuseur a été constaté dans les expériences 4, 10, 14, alors que l'injection de rappel avait été faite en un lieu éloigné des pattes perfusées. Ainsi ce n'est point une anatoxine restant dans les pattes greffées qui a permis l'augmentation de ces antitoxines. Celle-ci a bien dépendu des tissus eux-mêmes, indépendamment et du sang qui pouvait rester dans ces pattes, et d'une anatoxine qui aurait pu s'y trouver encore.

Les antitoxines formées dans les pattes ont été élaborées hors de toute activité cellulaire ou viscérale du perfuseur. Elles se sont comportées, en effet, chez celui-ci comme des antitoxines qui lui étaient étrangères.

e) SORT DES ANTITOXINES ÉLABORÉES PENDANT LA PERFUSION.

Les antitoxines élaborées pendant la durée de la perfusion ont été tolérées un temps suffisant dans le sang du perfuseur qui les a reçues. Mais elles se sont comportées, à la longue, à la façon des antitoxines passivement injectées à un animal anciennement immunisé. C'est dire que, tolérées plus longtemps que chez un animal neutre, elles ont fini par

en disparaître. Ainsi, dans les expériences 2, 3, 4, 7, 8, le taux antitoxique du perfuseur est revenu en vingt-quatre heures à son taux antérieur.

f) INDÉPENDANCE DE L'AUGMENT CONSTATÉ ET DU POIDS
DES TISSUS PERFUSÉS.

L'augmentation du taux antitoxique des perfuseurs n'a pas été proportionnelle au poids des trains perfusés. Si l'on ajoute à cette constatation que la recherche d'antitoxine ou d'anticorps dans les organes d'animaux ayant été lavés avec du plasma artificiel afin de les débarrasser de leur sang, a établi entre les mains de MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL l'absence d'anticorps hors du sang circulant ou leur présence très minime dans le plasma interstitiel, on peut éliminer l'objection que l'augment dont le perfuseur a été l'objet tenait à des antitoxines persistantes dans le plasma des animaux et qui auraient été indépendantes de l'augment provoqué par des injections de rappel. D'ailleurs, des expériences négatives avec le foie, l'absence des augments chez des animaux qui n'avaient pas reçu des injections de rappel constituent d'autres augments en faveur de cette manière de voir.

CONCLUSIONS. — Ainsi, ces expériences permettent d'entrevoir une élaboration d'antitoxine hors du sang circulant, hors d'un lieu d'injection d'antigène, hors d'un viscère, dans une masse de tissu présente dans un train postérieur dont une vascula-

risation est convenablement assurée. De même que les pattes greffées ont manifesté par leurs mouvements réflexes une preuve de vitalité, elles ont, par ailleurs, et grâce à des titrages d'antitoxine successifs, permis de mettre en évidence des propriétés élaboratrices. Seules, grâce à leurs constituants organiques, elles ont élaboré une antitoxine que le sang du perfuseur a tolérée assez longtemps, comme il l'aurait fait d'une immunité passive.

CONCLUSIONS

I. — Il ne paraît exister aucune immunité naturelle et l'existence des antitoxines, en particulier, est sous la dépendance des agressions ou des injections d'antigène.

II. — L'étude des immunités de rappel permet chez le lapin d'assister à l'augmentation des antitoxines sanguines du 4^e au 10^e jour après l'injection d'antigène, et le 5^e jour l'ascension des antitoxines sanguines peut se suivre sur des prélèvements faits de quatre heures en quatre heures.

III. — Les arguments fournis par certains auteurs pour établir l'origine exclusivement sanguine des anticorps ne sont pas formels. D'autres expériences établissent au contraire que le sang circulant n'est pas le lieu d'élaboration des anticorps.

IV. — L'ablation des tissus ayant reçu les injections d'antigène n'empêche point la formation des antitoxines. Ainsi, ceux-ci ne participent point seuls à cette élaboration.

V. — Les exclusions d'organes, qui ont été pratiquées par différents auteurs (glandes endocrines,

rate, estomac, épiploon) ou par MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL (foie, rein), n'empêchent pas non plus les antitoxines de s'élaborer.

VI. — Les expériences indirectes entreprises pour étudier ce problème du lieu de la formation des anticorps n'ont pu apporter aucun argument valable pour incriminer tel ou tel organe ou tel ou tel tissu. Les cultures de tissus aboutissent à des résultats incertains.

VII. — Nous relatons dans ce travail les expériences entreprises au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Lyon, par MM. SÉDALLIAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL. Ces expériences établissent l'élaboration des antitoxines par une masse de tissus (train postérieur ou train antérieur) greffée et irriguée par le sang d'un perfuseur.

Cette élaboration d'antitoxine se produit hors de l'influence du sang restant dans les tissus greffés, hors du lieu d'injection d'antigène et peut être le fait soit de la masse de tissu indifférenciée, soit d'un tissu différencié (muscles, moelle osseuse, etc...). Elle se produit, en tout cas, en dehors d'une activité viscérale ou glandulaire.

Vu :

LE DOYEN,
J. LÉPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
A. ROCHAIX.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 6 juin 1939.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- BESREDEKA. — De l'immunité locale (*B. I. P.*, 1924, pp. 217 à 225 et 265 à 276 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. 89, p. 933) ; — Immunité générale par immunisation locale (*B. I. P.*, 1922, p. 473).
- BERNUCCI. — Ricerche circa le proprieta biologiche della cute e le possibilita di Trasmissione di esse, da animale ad animale mediante trapianti cutanei (*Giorn. ital. di dermatol. e si filol.*, fasc. 4, 1932, t. 73, p. 1373).
- CARREL et INGEBRIGTSEN. — The production of antibodies by tissues living outside of the organism (*Journ. of Exp. medic.*, t. 15, f. 3, p. 287).
- CLEVERS (Jeanne). — Contribution à l'étude de l'action de la glande thyroïde sur les phénomènes d'immunité (*C. R. Soc. Biol.*, t. 85, 1921, p. 659).
- COCHARD. — *Les anticorps hors du sang* (Thèse de Pharmacie, Lyon, 1939).
- CUTLER (Elliott). — The relation of the Hypophysis to antibody production (*The Journ. of Exp. med.*, 1922, t. 35, pp. 243 à 256).
- DIERYCK. — Du rôle du S. R. E. dans la production des anticorps (*C. R. Soc. Biol.*, 107, 1931, II, p. 1598).
- ECKER et GOLDBLATT. — Thyroïdectomy and para-thyroïdectomy with relation to the development of immunity substances (*Journ. of Exp. medic.*, t. 36, f. 3, 1921, p. 275).

- FISCHER et KLIEWE. — Influence de la castration sur la résistance à l'infection et la production des anticorps chez l'animal (*Centralbl. f. Bakt.*, I, TC, 1926, p. 161).
- GARIBALDI. — Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la formation de sensibilisatrices hétérohémolytiques d'immunisation (*C. R. Soc. Biol.*, 1920, t. 83, p. 15).
- HEKTOEN et CURTIS. — The effect on antibody production of the removal of various organs (*Journ. of. Inf. Dis.*, t. 17, sept. 1915, p. 409).
- HERMANN, JOURDAN et SÉDALLIAN. — Sur le rôle fonctionnel de l'artère hépatique. Expérience de perfusion du foie au cou chez le lapin (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1938, 119, 25) ; — Reviviscence des centres médullaires chez le lapin. Expériences d'anémie prolongée suivie de perfusion du train postérieur sectionné (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 1193) ; — Reviviscence des centres encéphalo-médullaires chez le lapin (expériences d'anémie prolongée suivie de perfusion du train antérieur sectionné) (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 370).
- JUNGBLUT. — The role of the reticulo-endothelial system in Immunity. The action of diphtheria Toxin in Splenectomized and blocked mice (*Journ. of Exp. medic.*, t. 46, octobre 1927, p. 609).
- KATSUMMA et SUMI. — Cellules réticulo-endothéliales et immunité locale (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 2, p. 1401).
- KRAUSPE. — Zur Teilnahme der Haut an immunisierten Vorgängen (*Deutsche Mediz. Woch.*, 1923, p. 1291).
- KRAUSS et SCHIFFMANN. — Sur l'origine des anticorps. Précipitines et agglutinines (*A. I. P.*, t. 20, p. 225).
- LACASSAGNE et PAULIN. — Influence des injections de corps radioactifs sur la fabrication des anticorps (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, I, p. 327).
- LA TERZA. — Ricerche sull'importanza della milza nella formazione degli anticorpi (*Ann. di Med. navale ed ig. col.*, t. 2, 1931, fasc. 1 et 2).

- LEVADITI et MUTERMILCH. — Mécanisme de l'Immunité antitoxique passive (*C. R. Soc. Biol.*, t. 75, 1913, II, p. 92).
- LUDKE. — Ueber antikörperbildung in Kulturen lebender körperzellen (*Berlin. Klin. Woch.*, 1912, I, t. 49, p. 1034).
- MANOUKLINE. — Sur le rôle des globules blancs et de la rate dans la production de l'alexine, des hémolysines, des agglutinines et des bactériolysines (*C. R. Soc. Biol.*, 1913, t. 74, p. 1221).
- MARMORSTON-GOTTESMAN et PERLA. — Immunological studies in relation to suprarenal glands. Effect of bilateral suprarenalectomy on acquired resistance in rats (*Proceeded Soc. f. Exper. Biol. e Medic.*, t. 28, 1931, p. 648).
- MARTIN. — Etude critique du rôle fonctionnel de l'artère hépatique (relation d'expériences dites « du foie irrigué au cou » chez le lapin (Thèse de Pharmacie, Lyon, 1939).
- MAZZEI. — Le funzioni della milza nella immunità e sieroterapia (*An. Ig. Sper.*, t. 17, f. 3, p. 279).
- MELNIK. — Contribution à l'étude des relations entre les glandes à sécrétion interne et l'immunité. Le corps thyroïde et le bacille de Shiga (*C. R. Soc. Biol.*, t. 92, 1925, pp. 474 et 944).
- METALNIKOV. — Rôle du système nerveux et des réflexes conditionnels dans l'immunité (*A. I. P.*, 1931, t. 46, pp. 137 à 168).
- MOTOHASHI. — The effect of splenectomy upon the production of antibodies (*Journ. of Exp. medic.*, t. 43, octobre 1922, p. 473).
- MUDD. — Hypothetical mechanism of antibody formation (*Journ. of Im.*, t. 23, 1932, p. 423).
- MULLER. — Lieux d'origine des anticorps hémolytiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1920, t. 83, p. 203).
- MUTERNILCH. — Sur l'origine des anticorps chez les cobayes trypanosomés (*A. I. P.*, 1911, t. 25, p. 776).
- NEUFELD et MEYER. — Ueber die Bedeutung des Reticulo-Endothels für die Immunität (*Zeitsch. f. Hyg.*, t. 103, p. 595).

- PHELOURTIS. — Rôle de la moelle osseuse dans la genèse des anticorps malléiniques (*C. R. Soc. Biol.*, t. 117, 1934, t. 3, p. 316).
- PORTIS. — Role of ornementum of rabbits, dogs and guineapigs in antibody production (*Journ. of Inf. Dis.*, t. 24, 1924, p. 159).
- RAMON. — Existe-t-il une immunité occulte à l'égard de l'infection tétanique ? (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, p. 762) ; — Immunisation antitoxique naturelle (*R. d'Imm.*, t. 2, 1936, p. 323) ; — Immunité et influence des substances adjuvantes et stimulantes injectées en mélange avec l'antigène (*R. d'Imm.*, 1937, p. 193).
- RAMON et RICHOU. — Immunité locale (*A. I. P.*, t. 54, p. 518).
- SALLE et MC. OMIE. — Immunological responses of tissues cultivated *in vitro* (*Journ. of Im.*, 1937, t. 32, p. 157).
- SANFORD (B.) HOOKER. — The nature of antibodies (*Journ. of Im.*, 1937, t. 33, p. 421).
- SCARPELLINI. — Sulla trasmissione della immunità vaccinale cutanea in animali sani col trasporto di lembi di cute di animali vaccinati (*Igiene moderna*, janvier 1923, n° 1).
- SÉDAILLAN et JOURDAN. — La limite de tolérance au sang homologué étranger dans la transfusion sanguine expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 124, 1119) ; — La dose limite dans la transfusion sanguine (*Revue d'Immunologie*, 1937, 3, 336) ; — Communication au II^e Congrès de la Transfusion sanguine, Paris, 1938, et à la Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 15 mars 1938 (*Lyon Médical*, 1938, 161, 679).
- SÉDAILLAN, JOURDAN et M^{me} CLAVEL. — Formation d'antitoxine après ablation de tissus ayant reçu les injections d'antigène (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 675) ; — De l'immunité passive conférée à des animaux immunisés activement (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 676) ; — Influence des substitutions sanguines sur le taux des antitoxines (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 330, et communication au II^e Congrès de Transfusion sanguine, Paris, 1938) ; — Répartition des antitoxines et des agglutinines chez le lapin immunisé activement (*C. R. Soc. Biol.*, 1938,

127, 333); — Néphrectomie chez des lapins en voie d'augment d'antitoxine et greffe du rein à des lapins anciennement immunisés (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 1510); — Production d'antitoxine chez le lapin au niveau du train postérieur sectionné et perfusé (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 1207); — Recherches sur la transmission des antitoxines formées au niveau des pattes d'un lapin à un congénère perfuseur de ces pattes (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1938, 120, 307); — Perfusion de foie de lapin en augment d'antitoxine par des congénères anciennement immunisés (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 614); — Remarques sur l'évolution des antitoxines acquises chez le lapin (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 615); — Production d'antitoxine après fistule d'Eck chez le lapin (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 675); — Comment étudier physiologiquement la formation des antitoxines (*Revue d'Immunologie*, mai 1938, n° 3, p. 210, t. 4; juillet 1938, n° 4, p. 304, t. 4; novembre 1938, n° 6, p. 503, t. 4; janvier 1939, n° 1, p. 34, t. 5; mars 1939, n° 2, p. 172, t. 5; mai 1939, n° 3, p. 227, t. 5).

TAFT. — Effet du blocage de la cellule R. E. sur la formation d'anticorps chez le lapin (*Journ. of Im.*, t. 27, juillet 1934, p. 63).

TSUZUMI et KOHDA. — Ueber die Bildungsstöße des komplexbindenden Antikörpers (*Zeitschr. f. Immunitäts f.*, I, orig., t. 19, p. 519).

VELLIZ. — *Chimie et Immunité*, Rapport au Congrès de Chimie biologique. Lyon, 1937.

WASSERMANN et CITRON. — Die lokale Immunität der gewebe und ihre praktische (*Deutsche. Mediz. Woch.*, t. 31, 1905, p. 573).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	I
CHAPITRE PREMIER. — Existe-t-il une immunité naturelle ?	5
CHAPITRE II. — La dépendance des anticorps et des antigènes	11
CHAPITRE III. — Existe-t-il une immunité locale ?	23
CHAPITRE IV. — La formation des antitoxines est-elle sanguine ?	31
CHAPITRE V. — Ablation d'organes et formation d'anticorps	39
CHAPITRE VI. — Expériences indirectes. Blocage et irradiations du système réticulo-endothélial.	49
CHAPITRE VII. — Transplants d'organes et autres expériences indirectes	55
CHAPITRE VIII. — Cultures de tissus et production des anticorps	63
CHAPITRE IX. — Le système nerveux et l'immunité.	67
CHAPITRE X. — Production d'antitoxine dans un groupe de tissus séparés de l'organisme.	71
CONCLUSIONS.	113
BIBLIOGRAPHIE	115

